

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Veyvondi (vonikog alfa)

## Utvärderad indikation

Veyvondi är avsett för vuxna (18 år och äldre) med von Willebrands sjukdom (VWD), när behandling med enbart desmopressin (DDAVP) är ineffektiv eller inte är indicerad för behandling av blödning och operationsblödning och förebyggande av operationsblödning.

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Veyvondi
Aktiv substans	vonikog alfa
ATC-kod	B02BD10
Beredningsform	Pulver och vätska till injektionslösning
Företag	Shire Sweden AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-02-28
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	von Willebrands sjukdom
Sjukdomens svårighetsgrad	För behandlad och kontrollerad sjukdom är svårighetsgraden medelhög.
Relevant jämförelsealternativ	Wilate
Antal patienter i Sverige	Cirka 95 patienter
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AIP)
Terapiområdets omsättning inom förmånssystemet per år	110 miljoner kronor (AUP) senaste tolv månaderna för Haemate och Wilate, som är avsedda för behandling av hemofili A samt i profylaktiskt syfte vid von Willebrands sjukdom.

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (KR)	AUP (KR)
Veyvondi	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	650 IE	3 969,36	4 095,00
Veyvondi	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	1300 IE	7 984,07	8 190,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofia Johansson (medicinsk utredare), Ina Schöffner (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Eva-Lotta Hempel, bitr. överläkare [-----]  
[-----] konsulterades [-----] gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1849/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
www.tlv.se

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

# TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall**

- Veyvondi är avsett för behandling av blödningar och för förebyggande och behandling av operationsblödningar hos vuxna med von Willebrands sjukdom där behandling med desmopressin inte är effektiv eller inte indicerad.
- TLV:s hälsoekonomiska analys baseras på behandling av blödningar då dessa utgör den absoluta majoriteten av de behandlingstillfällen där Veyvondi kommer att användas.
- Von Willebrands sjukdom är en blödarsjuka som beror på brist på eller total avsaknad av koagulationsämnet von Willebrandfaktor. Det finns ett hundratal patienter inom indikationen i Sverige.
- Blödningar i patientgruppen behandlas idag med två olika plasmaderiverade von Willebrandfaktorkoncentrat, Haemate och Wilate. Veyvondi är det första tillgängliga rekombinant framställda von Willebrand-faktorkoncentratet.
- TLV har tidigare bedömt att kostnaden för behandling med Wilate är rimlig, jämfört med kostnaden för behandling med Haemate. TLV bedömer därför att Wilate är relevant jämförelsealternativ.
- Effekten av Veyvondi bedömdes av behandlande läkare som likvärdig eller bättre än vad som förväntades vid 99 procent av alla blödningar i en fas III-studie vardera. Detta är i paritet med vad som rapporterats för plasmaderiverade von Willebrandfaktorkoncentrat, inklusive Wilate.
- Till skillnad från Wilate innehåller Veyvondi inte faktor VIII. Vid långvarig behandling med Wilate kan faktor VIII-nivån bli förhöjd vilket kan leda till en ökad risk för blodpropp (trombos). Företaget har dock inte kvantifierat hur stor hälsorelaterad nytta denna fördel innebär för patienterna.
- Effekt avseende att stilla blödningar och säkerhet av Veyvondi inom den godkända indikationen bedöms vara jämförbar med den för Wilate. Den hälsoekonomiska analysen utgörs därför av en kostnadsjämförelse.
- Ansökt pris för Veyvondi är 6,30 kronor (AUP) för båda förpackningar. Wilate kostar 6,46 kronor per IE (AUP) och kräver inte infusioner av faktor VIII.
- Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys baserad på kostnadsjämförelser som utgår från studiedos för behandling av blödningar. Analysen visar att kostnaden för behandling av blödningar är högre med Veyvondi än med Wilate. Detta beror på att företaget inte räknar med det faktor VIII preparat som har lägst pris per IE samt gör andra antaganden gällande dos än vad TLV gör.
- Även i TLV:s hälsoekonomiska analys baseras behandlingskostnaden på den genomsnittliga studiedosen per blödning för Veyvondi respektive Wilate.
- TLV bedömer att kostnaden för behandling med Veyvondi är i nivå med den för Wilate. Då effekten bedöms vara jämförbar bedömer TLV därmed att kostnaden för behandling med Veyvondi är rimlig.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Veyvondi ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>6</b>
2.1	Von Willebrands sjukdom .....	6
2.2	Läkemedlet.....	7
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	8
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	10
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>17</b>
3.1	Effekt .....	17
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	18
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>19</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	19
4.2	TLV:s grundscenario .....	20
4.3	Samlad bedömning av resultaten .....	23
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>25</b>
5.1	Utvärdering från andra myndigheter i andra länder .....	25
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	25
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>25</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	25
6.2	Författningstext m.m. ....	26
6.3	Praxis.....	26
<b>7</b>	<b>Synpunkter från externa parter.....</b>	<b>26</b>
7.1	Synpunkter från regionerna .....	26
<b>8</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>27</b>
<b>9</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>29</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>30</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	30

# 1 Bakgrund

---

[-----  
-----  
-----].

[-----  
-----].

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Von Willebrands sjukdom

*Nedanstående text är delvis hämtad från Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser (diagnos blödarsjuka).*

Kroppens koagulationssystem är nödvändigt för att förhindra blodförlust vid skador. När ett blodkärl skadas startar normalt en process för att stoppa blödningen. Blodkoagulationen föregås av den primära blodstillningen (hemostasen).

Blödarsjuka är en grupp sjukdomar som orsakas av en medfödd brist på eller total avsaknad av en koagulationsfaktor, ett protein som får blodet att levara sig. Karaktäristiskt för blödarsjuka är en benägenhet till långvariga blödningar. De kan uppträda till synes spontant eller efter minimal skada. von Willebrands sjukdom (vWD) förekommer vanligtvis i lindrig form, men det finns ett mindre antal personer som har svår blödningsbenägenhet. von Willebrandfaktorn (vW-faktor) har en viktig funktion i den primära hemostasen, vilket visar sig i att personer med vWD har en relativt högre tendens till blödningar i slemhinnor såsom näsan, tandköttet och magtarmkanalen, jämfört med andra typer av blödarsjuka. Blödningar kan även förekomma i leder, muskler och inre organ. Kvinnor med sjukdomen har ofta långa och rikliga menstruationer som kan leda till blodbrist. Allvarliga blödningar kan förhindras eller behandlas med koncentrat av den koagulationsfaktor patienten har brist på.

vWD delas in i tre olika typer beroende på vilken form av genetisk defekt som orsakar bristen på vW-faktor. Den vanligaste formen är typ 1, där mängden vW-faktor är lägre än normalt. Detta medför oftast lindriga symtom. Omkring 70 procent av alla patienter med vWD har typ 1. vWD typ 2 innebär att den kroppsegna vW-faktorn har kvalitativa defekter, och delas i sin tur in i olika subgrupper beroende på olika typer av kvalitativa defekter. Dessa patienter har generellt ett något mindre antal blödningar än patienter med vWD typ 3, men en större andel av blödningarna är svårstoppade och kräver ett flertal infusioner för att stillas [1, 2]. vWD typ 3 innebär en total avsaknad av vW-faktor. Ungefär fem procent av patienterna har denna typ av vWD. Vid vWD typ 3 har patienten även låga koncentrationer i blodet av faktor VIII, som är en annan koagulationsfaktor. Detta bidrar till sjukdomsbilden. Symtomen vid svår von Willebrands sjukdom, som kräver behandling med faktorkoncentrat, är huvudsakligen som vid hemofili A och B med både spontana och traumainducerade allvarliga blödningar i bl.a. leder och muskler, förutom de för vWD karaktäristiska slemhinneblödningarna [3].

Prevalensen av von Willebrands sjukdom inklusive milda former är ungefär en procent [3]. Nordic Hemophilia Council rekommenderar dock att endast den svåra formen benämns von Willebrands

sjukdom, och att lindriga former beskrivs som en ökad benägenhet för blödningar [4]. I detta dokument kommer vi hädanefter att kalla endast den svåra formen för von Willebrands sjukdom. Vid dessa svåra former av vW-faktor-brist har personen antingen mycket låga nivåer (ett fåtal procent av normala nivåer) av kroppsegen funktionell vW-faktor (vWD typ 1 eller 2), eller så saknas vW-faktor helt (vWD typ 3) [3]. Antalet patienter med vWD som har behov av behandling med faktorkoncentrat uppgår i Sverige till ett hundratal, varav hälften har vWD typ 3 och övriga vWD typ 1 eller 2. Antalet blödningar som behöver behandling kan enligt studien på Veyvondi variera från någon enstaka upp till ett tjugotal per patient och år [5], medan antalet operationer enligt TLV:s kliniska expert kan förväntas vara ungefär som i den övriga populationen, det vill säga i genomsnitt färre än en per patient och år.

## 2.2 Läkemedlet

Den aktuella substansen är vonikog alfa, rekombinant human von Willebrandfaktor. Veyvondi fick marknadsgodkännande i EU den 28 juni 2018. Läkemedlet klassificerades som ett säriläkemedel den 26 november 2010, men statusen som säriläkemedel drogs tillbaka i samband med marknadsgodkännandet av Veyvondi.

### 2.2.1 Indikation

Veyvondi är avsett för vuxna (18 år och äldre) med von Willebrands sjukdom (vWD), när behandling med enbart desmopressin är ineffektiv eller inte är indicerad för

- Behandling av blödning och operationsblödning.
- Förebyggande av operationsblödning.

Enligt den kliniska studie företaget genomfört på behandling av blödningar behandlas i genomsnitt 8,7 blödningar per patient och år [5]. Incidensen av kirurgiska ingrepp bedömer TLV med stöd av den kliniska expert TLV anlitate i den föregående utredningen om att Veyvondi skulle få ingå i förmånerna (dnr 2500/2019) vara ungefär samma som i normalbefolkningen. Uppgifter om antalet kirurgiska ingrepp i normalbefolkningen under 2018 hämtades från Socialstyrelsen.<sup>1</sup> Befolkningsmängden 2018 baserades på uppgifter från Statistiska Centralbyrån.<sup>2</sup> Utifrån dessa uppgifter motsvarar incidensen 0,12 mindre och 0,04 större kirurgiska ingrepp per patient och år.

Eftersom behandling av blödningar utifrån dessa uppgifter kommer utgöra den absoluta majoriteten av behandlingarna (omkring 98 procent av behandlingarna) bedömer TLV att en jämförelse av behandling av blödningar är tillräcklig för att bedöma om kostnaden är rimlig för hela indikationen.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

Veyvondi innehåller rekombinant von Willebrandfaktor (vW-faktor), vilket ersätter den vW-faktor som produceras av kroppen själv hos friska personer men som saknas helt eller finns till mycket liten grad hos patienter med vWD.

vW-faktor är en koagulationsfaktor som har två huvudsakliga funktioner. Dels att binda till kollagen i kärlväggen och till trombocyter (blodplättar), vilket är viktigt för den primära blodstillningen. Dels att stabilisera faktor VIII, som är en annan koagulationsfaktor som är viktig för levringen av blodet (koagulationen).

<sup>1</sup> <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikammen/operationer-och-behandlingar/>

<sup>2</sup> <https://www.scb.se/hitta-statistik/statistik-efter-amne/befolkning/befolkningens-sammansattning/befolkningsstatistik/pong/statistiknyhet/befolkningsstatistik-1a-halvaret-2018/>

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Aktuella behandlingsrekommendationer har hämtats från Nordic Hemophilia Councils behandlingsrekommendationer för vWD från 2008 [4].

Lindrig form av brist på vW-faktor (som utgör majoriteten av patienter med vWD typ 1 och 2) kan i de flesta fall behandlas med desmopressin och tranexamsyra, som höjer nivåerna av naturligt producerad vW-faktor i blodet. Vid svår form av vWD, när patienterna inte svarar på behandling med desmopressin och tranexamsyra, eller när dessa inte är tillräckligt effektiva, rekommenderas behandling med vW-faktorkoncentrat vid behov vid blödningar, samt förebyggande och som behandling vid kirurgi.

Profylaktisk behandling med vW-faktorkoncentrat rekommenderas i vissa fall. Det gäller framför allt vid vWD typ 3 med återkommande blödningar i lederna eller i magtarmkanalen.

Enligt TLV:s medicinska expert rekommenderas patienter med vWD typ 3 profylaktisk behandling 2-3 gånger per vecka med vW-faktor för att undvika genombrottsblödningar. Vid vWD typ 1 och 2 är vid-behovsbehandling vanligare, vilket dock kan innebära regelbundna infusioner för kvinnor i samband med menstruation.

### 2.3.2 Dosering och administrering

Nedan redogörs för Veyvondis dosering enligt produktresumén.

Veyvondi är avsedd för intravenös användning. Veyvondi pulver och vätska ska först beredas till injektionsvätska och injiceras därefter intravenöst. Administreringshastigheten ska bestämmas på basis av patientens välmående och ska inte överstiga 4 ml/min.

Doseringen är individuell och anpassas till patientens vikt, ålder, typ och svårighetsgrad på blödningen eller det kirurgiska ingreppet, samt även till patientens faktor VIII-nivåer. En faktor VIII-koagulationsaktivitet (FVIII:C) på minst 0,4 internationella enheter (IE)/ml ( $\geq 40$  % av den normala aktiviteten) bör säkerställas. En infusion av rekombinant vW-faktor leder i de flesta fall till en ökning till över 40 procent av den endogena (kroppsegna) FVIII:C inom 6 timmar och resulterar i att denna nivå bibehålls i upp till 72 timmar efter infusion.

### Behandling av blödningsepisoder (behandling vid behov)

#### *Behandlingsstart*

Ersättningsnivåer av vW-faktor:C (:C=koagulationsaktivitet)  $> 0,6$  IE/ml (60 %) och faktor VIII:C  $> 0,4$  IE/ml (40 %) bör uppnås. Doseringsriktlinjer för behandling av mindre och större blödningar anges i tabell 1.

#### *Efterföljande infusioner*

Påfyllnadsdoser ska ges enligt de doseringsintervall som anges i eller så länge det är kliniskt motiverat. Vid större blödningsepisoder ska dalvärdena av vW-faktor:RCo (vW-faktoraktivitet) hållas högre än 50 procent så länge som det anses vara nödvändigt.



**Tabell 1. Doseringsrekommendationer för behandling av mindre och större blödningar**

Blödning	Startdos (IE vW-faktor:RCo/kg kroppsvikt)	Påfyllnadsdos
<b>Mindre</b> (t.ex. epistaxis, oral blödning, menorragi)	40 till 50 IE/kg	40 till 50 IE/kg var 8:e till 24:e timme (eller så länge som det anses vara kliniskt nödvändigt)
<b>Större<sup>a</sup></b> (t.ex. allvarlig eller refraktär epistaxis, menorragi, gastrointestinal blödning, trauma på centrala nervsystemet, hemartros eller traumatisk blödning)	50 till 80 IE/kg	40 till 60 IE/kg var 8:e till 24:e timme i cirka 2–3 dagar (eller så länge som det anses vara kliniskt nödvändigt)

<sup>a</sup>En blödning kan anses som större om en transfusion av röda blodkroppar krävs eller är potentiellt indicerat, eller om blödningen förekommer på ett kritiskt anatomiskt ställe (t.ex. intrakraniell blödning eller gastrointestinal blödning).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Veyvondi för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### **2.3.3 Jämförelsealternativ**

Inom läkemedelsförmånen finns för närvarande två plasmaderiverade vW-faktorkoncentrat, Haemate och Wilate. Båda har samma indikation som Veyvondi och används av samma patientgrupp. Företaget utgår från Wilate som jämförelsealternativ.

#### **TLV:s diskussion**

Veyvondi är det första läkemedlet baserat på rekombinant vW-faktor. Nordic Hemophilia Council's riktlinjer för vWD anger att moderna plasmaderiverade faktorkoncentrat är säkra ur smittorisksynpunkt [4]. Både Haemate och Wilate är plasmaderiverade vW-faktorkoncentrat med samma indikation som Veyvondi, och kan därför utgöra lämpliga jämförelsealternativ till Veyvondi.

TLV:s hälsoekonomiska analyser bygger på studiedata, där information om medeldos finns publicerat för Wilate men inte för Haemate. TLV bedömde i beslutet att Wilate ska ingå i läkemedelsförmånen att Wilate var kostnadseffektivt gentemot Haemate för behandling av blödningar (dnr 1098/2007). TLV finner inget skäl att frångå den bedömningen i denna utredning.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att de plasmaderiverade vW-faktorkoncentraterna Haemate och Wilate är möjliga jämförelsealternativ. Kostnaden för behandling med Wilate har tidigare bedömts vara rimlig jämfört med kostnaden för behandling med Haemate. TLV gör samma bedömning i denna utredning. Wilate är därmed relevant jämförelsealternativ.

### **2.3.4 Svårighetsgrad för tillståndet**

#### **TLV:s diskussion**

TLV:s bedömning är att svårighetsgraden för obehandlad svår vWD är i paritet med andra typer av blödarsjuka. Det är en kronisk sjukdom som obehandlad medför spontana blödningar som vanligast förekommer i leder och slemhinnor. Spontana livshotande blödningar kan uppstå i inre organ och hjärnan (intrakraniellt). Svårbehandlade blödningar kan även uppstå efter skador och

medicinska ingrepp som operationer och tandbehandlingar. Vid svåra former av vWD har patienterna endast ett fåtal procent av normal koagulationsfaktoraktivitet, vilket är en liknande situation som vid svår hemofili A och B. I dag finns dock bra behandling i form av plasmaderiverade vW-faktorkoncentrat, och patienterna förväntas ha en normal livslängd.

**TLV:s bedömning:** Patienter med välfungerande behandling och kontrollerad sjukdom har en kvarvarande risk för genombrottsblödningar och dessa patienter behöver därför en livslång behandling med vW-faktorkoncentrat. TLV bedömer att svårighetsgraden för patienter med kontrollerad sjukdom är medelhög.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Prekliniska studier

Genomförda farmakokinetiska studier visade att Veyvondi (vonikog alfa) har en längre halveringstid i plasma än tillgängliga plasmaderiverade vW-faktorkoncentrat. Halveringstiden var 18-23 timmar för vonikog alfa [5], jämfört med 10-11 timmar för Haemate [6] och 16 timmar för Wilate [1]. Prekliniska studier visade även att Veyvondi innehåller en större andel ultra-långa multimerer (ULM) av vW-faktor, jämfört med plasmaderiverad vW-faktor [5]. ULM har visat sig ha en större effekt på blodstillning, än när vW-faktor förekommer som monomerer, eftersom det bara är de ultralånga multimererna som binder kollagen och blodplättar [7].

### 2.4.2 Kliniska studier

De studier som ligger till grund för ansökan om marknadsgodkännande är två fas III-studier (studie 071001 och 071101) där effekt, säkerhet och farmakokinetiska egenskaper studerades. Studie 071001 studerade farmakokinetik och behandling av blödningar med vonikog alfa vid behov och studie 071101 studerade förebyggande och behandling av blödning vid planerad kirurgi. Studierna är sammanfattade i Tabell 2. När genomsnitt anges i underlaget avses hädanefter medelvärdet.

**Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier**

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
<p><b>Studie 071001</b> <b>NCT01410227</b></p> <p>Gill et al 2015 [5]</p>	<p>Fas III prospektiv öppen studie.</p> <p>Farmakokinetik samt behandling av blödningar vid behov under ett års tid.</p>	Ingen jämförelse-grupp.	<p>Totalt 37 patienter varav 22 behandlades för blödning.</p> <p>Vuxna (18-65 år) som behandlats med plasmaderiverad vW-faktor under det senaste året.</p> <p>Studien genomfördes på 30 olika center i 15 länder.</p> <p>23 % av patienterna hade vWD typ 2, 77 % vWD typ 3</p>	<p>Totalt behandlades 192 blödningar, varav 175 (91 %) hos vWD typ 3. Behandlingen bedömdes som "utmärkt" i 97 % av blödningarna.</p> <p>Lyckad blödningskontroll i genomsnitt uppfylldes för 90 % av patienterna (20/22).</p> <p>1,2 infusioner och en total dos på 48,6 IE vW-faktor och 35,9 IU faktor VIII krävdes i genomsnitt per blödning.</p>
<p><b>Studie 071101</b> <b>NCT02283268</b></p> <p>Peyvandi et al opublicerad</p>	<p>Fas III prospektiv öppen studie.</p> <p>Förebyggande och behandling efter planerad kirurgi.</p>	Ingen jämförelse-grupp.	<p>N=15</p> <p>Vuxna (20-70 år) med vWD.</p> <p>Studien genomfördes på 14 olika center i 10 länder.</p>	<p>Behandlingen bedömdes som "utmärkt" i 73 % av fallen och som "bra" i övriga.</p>

### Behandling av blödningar (Studie 071001)

Syftet var att utvärdera säkerhet, effekt och farmakokinetik av vonikog alfa i kombination med rekombinant faktor VIII för behandling av blödningar vid behov hos patienter med vWD [5].

#### Metod

Detta var en prospektiv fyrarmad studie där två armar genomgick farmakokinetiska studier följt av behandling av blödningar vid behov. En arm genomgick endast farmakokinetiska studier och en arm fick enbart behandling av blödningar vid behov. Behandlingen av blödningar gjordes i kombination med en initial dos faktor VIII, i senare infusioner gavs faktor VIII vid behov (vid låg serum-koncentration). Studieperioden för behandling av blödningar vid behov pågick under 12 månader. Totalt inkluderades 31 patienter i vid-behovsbehandlingsarmarna, varav 22 behandlades minst en gång. Dosen individualiserades enligt vilken typ av vWD patienten hade (17 med vWD typ 3 och 5 med vWD typ 2), blödningsställe och hur svår blödningen var. Blödningarna delades in i mindre, måttliga och större. Totalt behandlades 122 mindre, 62 måttliga och 7 större blödningar.

Effekten mättes på en skala för blödningskontroll som baserar sig på den behandlande läkarens skattning av hur lyckad behandlingen var:

- 1 (utmärkt)= antalet infusioner var färre eller lika många som krävs för att behandla den typen av blödning med andra tillgängliga koncentrat

- 2 (bra)= 1-2 fler infusioner än skattat för andra koncentrat krävdes
- 3 (måttlig)= 3 eller fler infusioner krävdes utöver de som skattats nödvändiga,
- 4 (ingen)= allvarlig okontrollerad blödning, ingen märkbar effekt av infusionen eller behandling med annan produkt krävs

Antalet infusioner som normalt skulle krävas bedömdes när så var möjligt innan behandlingen påbörjades utifrån en förutbestämd tabell med förväntat antal infusioner som krävs för att behandla olika typer av blödningar. En del patienter behandlade mindre blödningar själva i hemmet. Vid större blödningar kunde behandling påbörjas hemma men patienterna skulle alltid komma in till kliniken inom 24 timmar. Vid behandling i hemmet gjorde den behandlande läkaren en skattning av blödningsgrad och antalet förväntade infusioner i efterhand.

### *Resultat*

Det primära effektmåttet var antalet patienter som uppnådde en lyckad behandling av blödningar. Lyckad behandling definierades som ett genomsnitt på <2,5 på skalan för att mäta blödningskontroll (se under metod). Tjugo patienter (90 %) nådde det primära effektmåttet både när endast blödningar som skattats prospektivt (innan behandling) inkluderades och när alla blödningar inkluderades. Om blödningar i magtarmkanalen exkluderades (totalt 6 blödningar hos 4 patienter) nåddes det primära effektmåttet av 100 procent av patienterna.

Över 95 procent av alla blödningar nådde en blödningskontroll skattad som utmärkt eller bra (steg 1-2 på skalan) i alla organ. Behandlingen var inte lika effektiv vid större blödningar. Av de sju större blödningarna bedömdes effekten i fyra som utmärkt (86 %) och i två som bra (14 %). De två senare klassades senare om som "måttlig" effekt av EMA eftersom de fått en extra infusion efter att blödningskontroll uppnåtts, vilket inte ingick i studieprotokollet.

En infusion var tillräcklig för att behandla blödningen vid 82 procent av alla blödningar. I genomsnitt krävdes 1,2 infusioner av vonikog alfa för att behandla en blödning och den genomsnittliga totala dosen per blödning var 48,6 IE vW-faktor och 35,9 IE faktor VIII.

### **Förebyggande och behandling av blödningar vid kirurgi (Studie 071101)**

Syftet var att utvärdera säkerhet och effekt av vonikog alfa för förebyggande behandling innan kirurgi och behandling av blödning efter kirurgi, med eller utan samtidig distribution av faktor VIII. Studien är inte publicerad i en faktagranskad vetenskaplig tidskrift men finns beskriven i EMA:s rapport inför godkännandet i Europeiska unionen [8].

15 patienter behandlades med vonikog alfa, varav en återtog sitt medgivande att delta i studien. Åtta patienter hade vWD typ 3. Tio kirurgiska ingrepp klassades som större (t ex byte av knä- eller höftled, laparoskopisk cystektomi, extraktion av visdomstand), fyra var mindre och en var extraktion av tand.

Effektiviteten skattades som 1 (utmärkt) hos 11 av 15 patienter (73 %) och som 2 (bra) hos övriga (27 %). Frekvensen utmärkt och bra var densamma för större kirurgiska ingrepp (7 av 10 utmärkt och 3 av 10 bra).

### **Biverkningar**

Enligt EMA:s utredningsrapport har 92 patienter fått infusioner med Veyvondi i de kliniska studierna inför godkännandet. Studierna som inkluderades var de två ovan nämnda samt två fas II-studier som studerade farmakokinetik och säkerhet. De rapporterade oönskade händelserna bedömdes vara normala för patienter med vWD. De oönskade händelser som oftast inträffade i

samband med infusioner var huvudvärk, yrsel, svullnad vid infusionsstället, generell klåda och illamående. En patient upplevde två fall av bröstsmärta och hjärtklappning som krävde övervakning på sjukhus, vilket betraktades som en allvarlig oönskad händelse. Hos en patient inträffade två trombosor efter ett kirurgiskt ingrepp. Tromboserna bedömdes av behandlande läkare vara av medelhög allvarlighetsgrad men inte relaterade till behandlingen med Veyvondi. Inga neutraliserande antikroppar uppstod i någon av patienterna.

### **TLV:s diskussion**

De kliniska studierna har få patienter och uppfyller precis EMA:s minimikriterier för att visa effektivitet och säkerhet i att behandla blödningar och som förebyggande och behandling av blödning vid kirurgi hos vuxna patienter med blödarsjuka. Effekten var utmärkt eller god för alla mindre blödningar oavsett var blödningen ägde rum, samt vid samtliga kirurgiska ingrepp. Några av de större blödningarna i magtarmkanalen krävde fler infusioner än förväntat utifrån den förutbestämda skalan. Detta är i paritet med eller något bättre än de studier som publicerats på plasmaderiverade vW-faktorkoncentrat. Vad gäller kirurgi är studien hittills opublicerad och innehåller endast 15 patienter.

**TLV:s bedömning:** Effekt och säkerhet för vonikog alfa har utvärderats i två kliniska fas III-studier hos patienter med vWD som tidigare behandlats med plasmaderiverade vW-faktorkoncentrat; en studie för behandling av blödningar och en för kirurgiska ingrepp. Studierna har varit okontrollerade och endast inkluderat ett litet antal patienter. TLV bedömer att studierna visar att Veyvondi är effektivt och säkert för behandling av blödningar hos vuxna patienter.

### **2.4.3 Övriga studier**

#### **Berntorp och Windyga**

En studie som sammanfattar den kliniska erfarenheten av Wilate från fyra europeiska prospektiva, öppna, okontrollerade fas II- och III-studier [1]. Effekt- och säkerhetsparametrar utvärderades för totalt 44 patienter med varierande typ av vWD. Majoriteten av patienterna (55 %) hade vWD typ 3. Nitton patienter behandlades profylaktiskt med Wilate under minst tre månader. Dos och behandlingstid var beroende av hur allvarlig blödningen var, vWD typ och blödningens läge. Behandlingsrespons bedömdes av behandlande läkare eller av patienten själv enligt en fyrgradig skala (utmärkt, god, måttlig eller utebliven). Totalt 1095 spontana eller posttraumatiska blödningar behandlades med Wilate, varav 145 i magtarmkanalen (13 %). Ett tusen två (92 %) av de behandlade blödningarna var hos patienter med vWD typ 3. God blödningskontroll (1 eller 2 på den fyrgradiga skalan) uppnåddes vid 96 procent av alla blödningar och vid 82 procent av blödningarna i magtarmkanalen.

Medeldosen per behandlingsdag var 29 IE/kg och medelantalet behandlingsdagar för att stoppa blödning var 1,93 [1].

#### *Biverkningar*

Totalt har över 5000 infusioner med Wilate genomförts i de fyra studierna. Tretton oönskade händelser bedömdes av behandlande läkare ha ett samband med behandlingen. Dessa inkluderade huvudvärk, illamående, andnöd och klåda. Inga trombosor inträffade under behandling av blödningar eller under profylaktisk behandling med vonikog alfa.

### **2.4.4 Indirekta jämförelser**

Företaget har kommit in med en ojusterad indirekt jämförelse mellan Veyvondi och Wilate för behandling av blödningar. De studier som den indirekta jämförelsen baseras på är Gill et al. (2015,

[5]) för Veyvondi och Berntorp och Windyga (2009, [1]) för Wilate. TLV har gjort en sammanställning av de faktorer som är viktiga vid jämförelsen av de två studierna på Veyvondi och Wilate i Tabell 3.

**Tabell 3. Sammanställning relevanta faktorer vid jämförelsen av studierna för Veyvondi och Wilate**

	<b>Veyvondi (Gill et al 2015, [5])</b>	<b>Wilate (Berntorp 2009, [1])</b>
Typ av studie	Prospektiv, multi-center	Prospektiv, multi-center
Antal behandlade patienter	22	44
Ålder median (range)	37 (18-64)	32 (5-73)
Andel kvinnor	54 %	55 %
Vikt median	73 (44-142)	62 (19-104)
Fördelning typ av vWD	23 % typ 2 77 % typ 3	18 % typ 1 27 % typ 2 55 % typ 3
Antal behandlade blödningar	192	1095
Antal infusioner per blödning genomsnitt (SD)	1,26	1,93* (2,1)
Antal infusioner per blödning median (spridning)	1 (1-4)	1 (1-30, en blödning krävde 80 infusioner)
Total dos per blödning genomsnitt IE/kg	48,6 86 % fick även faktor VIII, i snitt 35,9 IE/kg	56,0
Dos genomsnitt typ 2 (IU/kg)	50,4	143
Dos genomsnitt typ 3	48,2	52,8
Effekt utmärkt eller bra	99 %	96 %

\* Anger antal dagar med infusioner, av dagliga dosen framgår dock att det gavs en infusion per dag i snitt.

### **TLV:s diskussion**

Direkt jämförande studier mellan Veyvondi och andra vW-faktorkoncentrat när det gäller effekt att behandla blödningsepisoder saknas. Effekten på slutmålet att stoppa blödningen uppnås dock vid i stort sett alla blödningar för samtliga konzentrat vid de använda doserna, varför effekten avseende slutmålet att stoppa blödningen bedöms vara jämförbar.

Ingen av studierna som ligger till grund för den indirekta jämförelsen av blödningar är placebokontrollerad av etiska anledningar, vilket bidrar till osäkerheter vid bedömningen av dosen. Eftersom båda studierna har inkluderat få patienter och ingen av dem har haft någon kontrollarm har det inte varit möjligt att justera jämförelserna för patienternas olika bakgrundsinformation, såsom ålder, kön och typ av vWD. TLV bedömer dock att grunddata såsom fördelning av patienter med vWD typ 1, 2 och 3 och ålder överensstämmer i någorlunda stor utsträckning mellan de två studierna (Gill et al. [1] respektive Windyga [1]). TLV bedömer därmed att det finns stöd för att anta att något färre infusioner behövs av Veyvondi än av Wilate för att behandla blödningar. Detta är tydligast för de blödningar som krävde mer än en infusion, vilket speglas i att spridningen i antalet infusioner är betydligt mindre för Veyvondi än för Wilate (se Tabell 3). Bedömningen stöds av att Veyvondi innehåller en större andel av ULM, vilka har en större effekt på blodstillning jämfört med monomerer [7], och en något längre halveringstid i plasma än jämförelsealternativen. Detta ger en mekanistisk motivering till hur Veyvondi kan vara effektivare per enhet vW-faktor.

### 2.4.5 Övrig effekt

Företaget har angett följande fördelar med Veyvondi jämfört med tillgängliga plasmaderiverade koncentrat:

- Behandling med Veyvondi innebär ingen smittorisk. Haemate och Wilate är utvunna ur human plasma, vilket innebär risker för kontamination och smittrisk med infektiösa enheter i plasman (virus och prioner). Med ett rekombinant faktorkoncentrat finns inte denna risk.
- Individuell titrering av vW-faktor och faktor VIII. Haemate och Wilate innehåller en fast kombination av vW-faktor och faktor VIII. Vid behandling av vWD då man främst är i behov av vW-faktor innebär behandling med Haemate och Wilate en risk för ackumulering av faktor VIII i blodet, vilket är förenat med en ökad risk för blodproppsrelaterade händelser. Företaget hänvisar till en publicerad systematisk översikt av vetenskapliga studier som anger en risk för utveckling av trombos (blodpropp) på ca 0,5 per 1000 infusioner för patienter och 2 per 100 patienter som behandlas med plasmaderiverad vW-faktor innehållande faktor VIII [11]. Risken för trombos var högre för patienter med vWD än för patienter med hemofili A (som innebär brist på faktor VIII), och var högre om faktor VIII-koncentrationen i blodet var hög. I en retrospektiv studie var incidensen av trombos hos vWD-patienter generellt 0,01 procent och hos de som fått plasmaderiverade faktorkoncentrat (som innehåller faktor VIII) 7,8 procent [12].
- Inga neutraliserande antikroppar sågs i det kliniska studieprogrammet för Veyvondi. Antikroppar är ett välkänt problem för faktorkoncentrat som utvinns ur human plasma.
- Det krävs färre antal infusioner av Veyvondi jämfört med Haemate och Wilate för att uppnå samma effekt på blödningar. Detta kan förväntas leda till färre slutenvårdstillfällen, färre blodtransfusioner och bättre livskvalitet för patienterna.

Företaget har dock inte lämnat in något underlag som visar hur stor hälsorelaterad nytta detta skulle kunna medföra för patienterna.

### TLV:s diskussion

Genomförda farmakokinetiska studier visar att Veyvondi har en längre halveringstid i plasma än plasmaderiverad vW-faktor. Prekliniska studier visar även att Veyvondi innehåller en större andel ultra-långa multimerer (ULM) av vW-faktor. ULM har en större effekt på blodstillning än när vW-faktor förekommer som monomerer [7]. Det finns därför en mekanistisk motivering till varför Veyvondi skulle kunna ha bättre effekt per infunderad enhet, jämfört med plasmaderiverad vW-faktor. En indirekt jämförande analys (Tabell 3) indikerar att antalet infusioner som behövs för vid-behovsbehandling av blödningar i genomsnitt är färre med Veyvondi än med plasmaderiverad vW-faktor.

Produktresuméerna för Haemate och Wilate uppger i likhet med Nordic Hemophilia Councils riktlinjer att faktor VIII-nivåerna bör hållas under uppsikt och att dosen av koncentrat ska minskas om faktor VIII-nivåerna blir för höga [4]. Även TLV:s medicinska expert uppger att det förekommer tromboser vid långvarig behandling av vWD-patienter med faktorkoncentrat, och att dessa troligen är kopplade till förhöjda faktor VIII-nivåer. Det finns således skäl att anta att avsaknaden av faktor VIII i Veyvondi skulle kunna möjliggöra en mer optimal dos av vW-faktor vid behandling av blödningar som pågår under längre tid, samt en minskad risk för tromboser.

De plasmaderiverade faktorkoncentrat som finns tillgängliga på marknaden har genomgått flera steg av virusdödande processer. I omprövningen av faktor VIII-koncentrat som TLV nyligen genomfört ansågs moderna plasmaderiverade och rekombinanta faktorkoncentrat jämförbara ur smittorisksynpunkt (dnr 918/2017). Nordic Hemophilia Councils riktlinjer anger också att smittoriskerna med moderna plasmaderiverade faktorkoncentrat är försumbar [4]. TLV anser

därför att den reella risken för smittspridning med plasmaderiverade faktorkoncentrat är försumbar och att plasmaderiverade och rekombinanta faktorkoncentrat är jämförbara ur smittorisksynpunkt.

Vad gäller neutraliserande antikroppar är studierna på Veyvondi för små för att kunna fastställa huruvida det skulle vara mindre vanligt förekommande med Veyvondi jämfört med plasmaderiverade faktorkoncentrat. De flesta patienter som ingått i studierna har tidigare behandlats med andra faktorkoncentrat. Eftersom risken att utveckla neutraliserande antikroppar är högst under de första behandlingarna kan patienter som har en risk att utveckla neutraliserande antikroppar indirekt ha exkluderats i studierna på Veyvondi.

**TLV:s bedömning:** Det finns inga direkt jämförande studier mellan Veyvondi och jämförelsealternativet. Totalt sett behandlas nästan alla blödningar effektivt av både Veyvondi och Wilate.

TLV bedömer att det i genomsnitt krävs färre infusioner av Veyvondi än av Wilate för att behandla blödningar. Denna effekt är tydligast för de blödningar som kräver mer än en infusion för att stoppas.

Det finns vissa fördelar med Veyvondi jämfört med tillgängliga plasmaderiverade koncentrat. En av dessa är att kunna titrera vW-faktor och faktor VIII individuellt, vilket optimerar den dos av vW-faktor som kan ges till patienten. En annan fördel är att det i vissa situationer krävs färre infusioner för att behandla en blödning vilket i sig skulle kunna minska risken för tromboser, samt att tiden för sjukhusinläggning vid allvarliga blödningar skulle kunna bli kortare. Företaget har dock inte kvantifierat den kliniska nyttan av dessa fördelar. TLV konstaterar att nuvarande plasmaderiverade koncentrat är säkra ur smittorisksynpunkt.

Sammantaget utgår TLV från att effekten att behandla blödningar är jämförbar mellan Veyvondi och Wilate, men att något färre infusioner krävs av Veyvondi i genomsnitt för att behandla blödningar.



## 3 Hälsoekonomi

---

Inom läkemedelsförmånerna finns två plasmaderiverade vW-faktorkoncentrat för behandling av vWD; Haemate och Wilate. Kostnaden för behandling med Wilate har tidigare bedömts vara rimlig jämfört med kostnaden för behandling med Haemate. TLV bedömer därför att Wilate är relevant jämförelsealternativ.

TLV bedömer att andelen patienter inom den godkända indikationen som kommer att behandlas med Veyvondi vid förebyggande och behandling av operationsblödningar är mycket liten. TLV presenterar därför ingen analys av kostnaden för denna delindikation. TLV:s analyser redovisas i avsnitt 4.2.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys baserat på en kostnadsjämförelse där behandling med Veyvondi jämförs med Wilate. Företagets kostnadsjämförelse utgörs av läkemedelskostnader samt utgår ifrån skillnader i dos av vW-faktor för de olika koncentrationerna baserade på mediandos i kliniska studier.

### 3.1 Effekt

#### 3.1.1 Klinisk effekt

Det saknas direkt jämförande studier mellan Veyvondi och Wilate.

Företagets analyser bygger på indirekta jämförelser mellan Veyvondi och Wilate. Effekten i att behandla blödningar var bra eller utmärkt för 94-99 procent av alla blödningar för samtliga tre faktorkoncentrat [1, 2, 5].

Företaget har angett ett antal fördelar med Veyvondi jämfört med tillgängliga plasmaderiverade koncentrationer som beskrivs i stycke o. Företaget har dock inte kommit in med tillräckligt med stöd för att TLV ska kunna kvantifiera dessa fördelar i sin analys.

#### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget hävdar att den kortare behandlingstiden vid större blödningar jämfört med Wilate, samt den minskade risken för trombos (blodproppar) och den eliminerade smittorisken med ett rekombinant koncentrationer medför kortare sjukhusvistelser och därmed en ökad livskvalitet för patienten. Företaget har dock inte inkommit med någon hälsoekonomisk analys som kvantifierar dessa hälsovinster eller ställer dem i relation till kostnaderna.

#### TLV:s diskussion

Företaget har inte redovisat någon effekt på kliniskt relevanta utfallsmått, såsom minskad risk för trombos, med Veyvondi jämfört med jämförelsealternativet. De kliniska studierna på Veyvondi har inte heller undersökt någon effekt på hälsorelaterad livskvalitet. TLV kan därmed inte ta ställning till hur stor en eventuell vinst av en snabbare blodstillning är, baserat på det underlag som kommit in.

Eftersom blödningar generellt behandlas med en initial infusion och därefter med fler infusioner om det anses behövas utifrån en predefinierad symtomskala, är det rimligt att anta att det faktum att färre infusioner behövs för att behandla en blödning i genomsnitt innebär att blödningarna pågår under kortare tid. Det skulle också kunna medföra mindre obehag och smärta för patienten. Enligt TLV:s kliniska expert, som anlitas i den tidigare ansökan för Veyvondi (dnr 2500/2018,

gäller samtliga hänvisningar till TLV:s expert nedan), är endast patienter som behandlas profylaktiskt tränade att själva administrera infusionen i hemmet. De patienter som endast har vid-behovsbehandling behöver alltså uppsöka sjukvården för att få behandling. TLV:s kliniska expert bekräftar att patienter vanligtvis är inlagda på sjukhus så länge som behandlingen av blödning pågår och att sjukhusinläggning på grund av pågående blödning rimligen påverkar livskvaliteten negativt.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företaget inte har visat på vilket sätt de fördelar som finns med Veyvondi medför någon ökad hälsorelaterad nytta för patienterna. TLV utgår därför i sina analyser ifrån att effekten av Veyvondi är jämförbar med Wilate för att behandla blödningar.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedel

Ansökt AIP för Veyvondi per internationell enhet (IE) är 6,11 kronor för förpackningen om 650 IE och 6,14 kronor per IE för förpackningen om 1300 IE. Detta motsvarar ett AUP om 6,30 kronor per IE för båda förpackningarna. I Tabell 4 redovisas AUP per IE för de olika läkemedlen som ingår i företagets respektive TLV:s hälsoekonomiska analys.

TLV använder kostnaden för Advate efter återbäring i sin kostnadsjämförelse. Företaget räknar på det fastställda priset för Immunate som faktor VIII-koncentrat.

Tabell 4. Enhetskostnader per IE för läkemedel som ingår i analysen

Koncentrat	AUP per IE i företagens analys	AUP per IE i TLV:s analys
Veyvondi	6,30 kr	6,30 kr
Advate		[-----] kr*
Immunate	3,82 kr	-
Wilate	6,46 kr	6,46 kr

\* Pris efter återbäring enligt sidoöverenskommelse

### 3.2.2 Dosering och administrering

Veyvondi är en injektionsvätska som administreras genom intravenös infusion. Doseringen anpassas till patientens kliniska status, vikt, ålder, typ och svårighetsgrad på blödningen eller det kirurgiska ingreppet, samt till patientens faktor VIII- och vW-faktornivåer.

Skattningen av läkemedelskostnader per patient baseras på en genomsnittlig kroppsvikt om 70 kg.

### Dosering vid behandling av blödningar

Doseringen i företagets analys samt vilka studier dessa antaganden baseras på redovisas i Tabell 5.

Tabell 5. Dosering i företagets analys för behandling av blödningar

	Mediandos per kg kroppsvikt	Dos per blödning per patient	Källa
Veyvondi	46,5 IE	3 255 IE	Gill et al. 2015 [5]
Immunate	33,6 IE	2 352 IE	Gill et al. 2015 [5]
Wilate	50,2 IE	3 514 IE	Berntorp och Windyga 2009 [1]

## TLV:s diskussion

Doseringen av vW-faktor är i hög grad individuell och bestäms enligt TLV:s expert vid mindre blödningar genom undersökning av läkare och vid större blödningar genom att mäta vW-faktor- och faktor VIII-nivåerna i blodet. Enligt produktresuméerna ska doseringen dessutom anpassas till patientens kliniska status, vikt, ålder samt typ och svårighetsgrad på blödningen, vilket resulterar i stora spannen för den rekommenderade dosen.

TLV bedömer därför att produktresuméerna inte ger en representativ bild av läkemedlets dosering i klinisk verklighet. TLV bedömer vidare att det finns osäkerheter med de indirekta jämförelserna av kliniska studier. Trots detta anser TLV att doseringen i studierna ger en mer realistisk bild av den kliniska användningen av de olika läkemedlen vid blödningar än snittet av doseringsrekommendationerna enligt produktresuméerna. Denna bedömning görs då doseringen är individuell och bland annat justeras enligt uppmätta faktornivåer i blodet, vilka inte är tillgängliga för TLV.

TLV bedömer att den genomsnittliga dosen som krävs för att behandla en blödning är mer relevant än mediandosen. Genomsnittliga doser per blödning presenteras i studien Berntorp och Windyga 2009, som i likhet med studien på Veyvondi är prospektiv.

TLV:s kliniska expert uppskattar att alla patienter med större blödningar skulle behandlas med faktor VIII men att det inte behövs för patienter med mindre blödningar. TLV bedömer att antagandet är förknippat med viss osäkerhet. TLV redogör i en känslighetsanalys att denna osäkerhet påverkar resultaten i en mycket liten uträkning.

**TLV:s bedömning:** Behandlingskostnaden i företagets analys för indikationen blödningar utgörs enbart av läkemedelskostnader. TLV bedömer att det är rimligt att inte inkludera sjukvårdskostnader eftersom skillnaden i behandlingstid är liten och förknippad med stor osäkerhet.

## 4 Resultat

---

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Relevant jämförelsealternativ är Wilate.
- Doseringar är baserade på mediandoser i kliniska studier.
- Patienter antas ha en genomsnittlig kroppsvikt på 70 kg.
- I analysen används Immunate som faktor VIII-koncentrat

#### 4.1.2 Resultat i företagets grundscenario

I Tabell 6 redovisas resultat från företagets grundscenario.

Enligt företagets analys är behandling av en genomsnittlig blödning med Veyvondi förknippad med en högre kostnad än behandling med Wilate.

**Tabell 6. Resultat i företagets grundscenari för behandling av blödning**

	AUP/ IE	Dos per kg kropps vikt	Dos per blödning	Läkemedels-kostnad per blödning	Total läkemedelskost-nad per blödning	Differens
Veyvondi	6,30 kr	46,5 IE	3 255 IE	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr ([---] %)
Immunate	3,82 kr	33,6 IE	2 352 IE	[-----] kr		
Wilate	6,46 kr	50,2 IE	3 514 IE	22 700 kr	22 700 kr	

### 4.1.3 Företagets känslighetsanalys

Företaget har kommit in med en känslighetsanalys där Veyvondi jämförs med Haemate istället för Wilate. Företaget har angett att de anser jämförelsen mot Haemate som mer relevant, men valde att jämföra med Wilate i sitt grundscenari för att bemöta TLV:s bedömning om relevant jämförelsealternativ i den föregående utredningen (dnr 2500/2019).

Dosantagandet för Haemate är baserat på Gill et al. 2003 [6]. Dosen per kilogram kroppsvikt är viktat efter en blödningsfrekvens om 8,73 blödningar per år och patient, varav 8,32 antas vara mindre och 0,41 större baserat på Gill et al. 2003 [6].

**Tabell 7. Resultat i företagets känslighetsanalys jämfört med Haemate**

	AUP/IE	Dos per kg kropps-vikt	Dos per blödning	Läkemedels-kostnad per blödning	Total läkemedelskost-nad per blödning	Differens
Veyvondi	6,30 kr	46,50 IE	3 255 IE	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr ([---] %)
Immunate	3,82 kr	33,60 IE	2 352 IE	[-----] kr		
Haemate	2,70 kr	145,82 IE	10 207 IE	27 560 kr	27 560 kr	

## 4.2 TLV:s grundscenari

Mot bakgrund av att TLV utgår från att effekten av att behandla med Veyvondi är jämförbar med Wilate, har TLV baserat sin hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse.

TLV använder kostnaden för Advate efter återbäring i sin kostnadsjämförelse. Enhetspriserna för läkemedlen som ingår i analysen skiljer sig delvis från företagets analys, se Tabell 4. För att skatta den totala läkemedelskostnaden för behandling med respektive läkemedel har TLV utgått från en genomsnittlig vikt på 70 kg för en vuxen patient.

Resultatet visar att kostnaden för behandling med Veyvondi är i nivå med Wilate.

### 4.2.1 Resultat i TLV:s grundscenari

Doseringen med vW-faktor är mycket individuell och beror på patientens kliniska status, blödningens typ och svårighetsgrad och nivåerna av såväl vW-faktor som faktor VIII i blodet. Produktresuméerna resulterar därför i stora spann för den rekommenderade dosen och ger enbart en begränsad bild av den faktiska kliniska användningen av vW-faktorkoncentrat. TLV bedömer därför att den genomsnittliga dosen från kliniska studier i första hand bör läggas till grund för kostnadsjämförelsen. TLV:s kostnadsjämförelse för blödningar baserar sig därmed på studierna Gill et al. 2015 (Veyvondi) [5] och Berntorp et al. 2009 (Wilate) [1].

TLV visar även en känslighetsanalys baserad på respektive faktorkoncentrats genomsnittliga doseringsrekommendation enligt produktresumén. TLV:s känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 4.2.2.

TLV:s kostnadsjämförelse utgörs enbart av läkemedelskostnader. TLV utgår ifrån att [-----] av patienter som behandlas med Veyvondi får en dos faktor VIII. Detta är i enlighet med företagets analys. Efter avstämning med TLV:s kliniska expert förväntas andelen patienter som kan bli aktuella för behandling med faktor VIII inte överstiga denna siffra, varför detta bedöms vara ett konservativt antagande.

Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse för Veyvondi i jämförelse med Wilate baserat på studiedata redovisas i Tabell 8. Enligt denna analys är behandlingskosten per genomsnittlig blödning med Veyvondi i nivå med Wilate.

**Tabell 8. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse för Veyvondi i jämförelse med Wilate**

	AUP/ IE	Dos per kg kroppsvikt	Dos per blödning	Läkemedels- kostnad per blödning	Total läkemedels- kostnad per blödning	Diff kostnad per blödning
Veyvondi	6,30 kr	48,6 IE	3 402 IE	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr ([---] %)
Advate	[----] kr	35,9 IE	2 513 IE	[-----] kr		
Wilate	6,46 kr	56,0 IE	3 918 IE	25 310 kr	25 310 kr	

#### 4.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

Det råder stora osäkerheter kring dosen som baseras på den ojusterade indirekta jämförelsen mellan studier för Veyvondi och Wilate [6, 9]. Detta gäller i synnerhet studien för Veyvondi där enbart 22 patienter observerades. Dessutom skiljer sig patientpopulationerna så att andelen gastrointestinala blödningar utgjorde 3 procent av blödningarna i studien för Veyvondi och 11 procent i studien för Wilate. TLV presenterar därför en känslighetsanalys där dosen med Veyvondi ökas med 10 procent, se Tabell 9. Kostnaden för behandling med Veyvondi är högre i denna analys ([-----] kr) i jämförelse med TLV:s grundscenario ([-----] kr).

**Tabell 9. Resultat i TLV:s känslighetsanalys där dosen för Veyvondi enl. studiedata är ökad med 10 %**

	AUP/ IE	Dos per kg kroppsvikt	Dos per blödning	Läkemedels- kostnad per blödning	Total läkemedelskost- nad per blödning	Differens
Veyvondi	6,30 kr	53,5 IE	3 742 IE	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr ([----] %)
Advate	[----] kr	35,9 IE	2 513 IE	[-----] kr		
Wilate	6,46 kr	56,0 IE	3 918 IE	25 310 kr	25 310 kr	

På grund av osäkerheterna gällande dosering baserad på de kliniska studierna redovisar TLV även en känslighetsanalys som bygger på produktresuméernas doseringsrekommendationer. Doseringen för Veyvondi enligt produktresumén är uppdelad i mindre och större blödningar medan rekommendationen för Wilate är uppdelad i tre svårighetsgrader. TLV bedömer därför att koncentrationens doseringsrekommendationer inte kan jämföras på olika svårighetsgradsnivåer och redovisar istället spannet för doseringsrekommendationerna för alla blödningstyper sammantaget. Detta innebär en stor osäkerhet då de flesta blödningar i klinisk vardag är mindre, både enligt TLV:s kliniska expert och studiedata. Detta visar sig i att dosen per blödning per

patient är betydligt lägre enligt studiedosen än enligt produktresumén. Doseringsregimerna som ingår i analysen sammanfattas i Tabell 10.

**Tabell 10. Behandlingslängd, doseringsintervall och dos enligt produktresuméer**

	Behandlingslängd, total (dygn)	Startdos	Underhållsdoser		
		Dos per kg kroppsvikt	Doseringsfrekvens	Antal doser (medel)	Dos per kg kroppsvikt
Veyvondi	1 – 3	40 – 80 (60) IE	Var 8 till 24 timme	0 – 8 (4)	40 – 60 (50) IE
Advate*	n.a.	31 – 62 (46) IE	n.a.	n.a.	n.a.
Wilate	1 – 4	20 – 80 (50) IE	Var 8 till 24 timme	0 – 11 (5,5)	20 – 80 (50) IE

\*Administreras till [-----] av patienter som behandlas med Veyvondi vid blödningar

Resultatet i TLV:s scenario baserat på produktresuméerna redovisas i

Tabell 11. Enligt denna analys är behandlingskostnaden per genomsnittlig blödning med Veyvondi [-----] kr ([----] procent) lägre än med Wilate, vilket ligger i linje med resultatet i TLV:s grundscenario baserat på studiedata.

**Tabell 11. Resultat i TLV:s känslighetsanalys med doserbaserade på produktresuméer**

	AUP/IE	Dos per genomsnittlig blödning *	Totalkostnad per blödning	Differens
Veyvondi	6,30 kr	18 200 IE	[-----] kr	[-----] kr ([----] %)
Advate	[----] kr	1 595 IE	(därav Advate: [----] kr)	
Wilate	6,46 kr	22 750 IE	146 965 kr	

\* Syftar på genomsnittet av de yttre värdena av det rekommenderade dosspannet i tabell 16.

### 4.2.3 Osäkerhet i resultaten

Det finns stora osäkerheter gällande hur mycket faktorkoncentrat som kommer att användas för att ställa en blödning i klinisk vardag.

Osäkerheten i faktoråtgång beror främst på att det saknas direkt jämförande kliniska studier som kan ge en bild av både faktoråtgång och behandlingslängd. Patientpopulationerna i de indirekt jämförande studierna skiljer sig åt, exempelvis sett till andelen allvarliga blödningar.

Studierna visar att dosen som behövs för att behandla en blödning är lägre av Veyvondi än av jämförelsealternativet vid de relativt större blödningarna, som kräver mer än en infusion för att behandlas. Enligt TLV:s kliniska expert kommer en större andel av blödningarna som behandlas i Sverige vara sådana blödningar, jämfört med förhållandena i studierna. Den största anledningen till detta är att patienter med vWD typ 3 behandlas profylaktiskt i Sverige, medan patienter som fick profylaxbehandling uteslöts ur de kliniska studierna. Enligt TLV:s kliniska expert är de genombrottsblödningar som inträffar hos patienter med profylaktisk behandling generellt större och mer svårbehandlade. TLV utgår ifrån att fördelningen mellan större och mindre blödningar är densamma som i studien på Veyvondi, vilket leder till ett konservativt antagande om dosen av Veyvondi jämfört med Wilate. I analysen baserad på dosering enligt produktresumén blir andelen större blödningar större då analysen utgår ifrån medelvärdet av spannet för alla typer av blödningar, inkluderat livshotande blödningar. Detta leder till en relativt sett större genomsnittlig dos med Wilate jämfört med Veyvondi (15 procent större enligt studiedos och 25 procent större enligt produktresuméer, se Tabell 8 och

Tabell 11).

Det råder även osäkerhet om hur stor dos av Veyvondi som behövs för att behandla allvarliga blödningar, då endast ett fåtal allvarliga blödningar (sex stycken) ingick i studien på Veyvondi. Påverkan av denna faktor på resultatet bedöms dock vara relativt liten då endast en liten procentuell andel av blödningarna är allvarliga. För att hantera den kvarvarande osäkerheten visar TLV en känslighetsanalys där dosen av Veyvondi ökas med 10 procent, se

Tabell 11.

Det finns även osäkerheter kring användningen av faktor VIII vid behandling med Veyvondi. Återigen är fördelningen av större och mindre blödningar avgörande då faktor VIII enligt TLV:s expert endast skulle behövas vid allvarliga blödningar. Enligt experten är runt 10 procent av alla blödningar allvarliga. Här är därmed företagets antagande om att faktor VIII tillsätts i [-----] av alla behandlingar med Veyvondi konservativt.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att andelen större blödningar troligen kommer vara högre i svensk klinisk vardag än i studierna som den hälsoekonomiska analysen bygger på. Detta innebär att antagandet om den relativa dos som krävs av Veyvondi jämfört med Wilate troligen är konservativt.

#### 4.2.4 Budgetpåverkan

Företaget räknar med en fullskalig försäljning på [-----] kronor (AIP) per år, baserat på att Veyvondi kommer att ha en andel på [----] procent av marknaden för behandling med vW-faktorkoncentrat om tre år. Den totala marknadsomsättningen inom indikationen skattar företaget till [-----] kronor per år.

#### **TLV:s bedömning:**

TLV har inte tillgång till information om den totala omsättningen för vW-faktorkoncentrat inom indikationen som Veyvondi är godkänd för. Detta då Haemate och Wilate är indicerade även för behandling vid hemofili A samt profylaktisk behandling av vWD.

Då en stor andel patienter behandlas profylaktiskt med plasmaderiverade faktorkoncentrat bedömer TLV att det är rimligt att Veyvondi endast kommer få en mindre andel av marknaden. TLV bedömer därför att företagets antagande är rimligt.

### 4.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV utgår ifrån att effekten vid behandling av blödningar med Veyvondi är jämförbar med den för Wilate. Enligt TLV:s hälsoekonomiska analys är kostnaden för behandling med Veyvondi i nivå med den för Wilate.

Eftersom dosen för att behandla en blödning enligt de tillgängliga studierna i genomsnitt är lägre för Veyvondi än för Wilate, jämförs i TLV:s analys behandlingens kostnader per blödning. TLV bedömer att en jämförelse baserad på studiedos är mer relevant än att utgå från dos enligt produktresumén, då doseringen är individuell och bland annat justeras enligt uppmätta faktornivåer i blodet, vilka inte är tillgängliga för TLV. Det föreligger emellertid viss osäkerhet i bedömningen att en lägre dos av Veyvondi skulle behövas. Osäkerheterna i resultaten är stora och består främst i hur väl studiepopulationerna överensstämmer med den svenska populationen, samt hur stor dos faktorkoncentrat som kommer att krävas för att behandla allvarliga blödningar,

då endast ett fåtal allvarliga blödningar ingick i studien på Veyvondi. Jämförelsen är vidare förknippad med osäkerheter då den bygger på en ojusterad indirekt jämförelse och studiepopulationerna skiljer sig åt mellan studierna. TLV bedömer dock att andelen större blödningar troligen kommer vara högre i svensk klinisk vardag än i studierna som den hälsoekonomiska analysen baseras på. Detta innebär att antagandet om skillnaden i dos mellan Veyvondi och Wilate troligen är konservativt.

TLV bedömer liksom företaget att det finns vissa fördelar med Veyvondi jämfört med Wilate. Dessa utgörs framför allt av att Veyvondi till skillnad från det plasmaderiverade koncentratet Wilate inte innehåller faktor VIII, vilket möjliggör en separat anpassad dosering. Företaget har dock inte lämnat in något hälsoekonomiskt underlag som kvantifierar dessa fördelar.



## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 5.1 Utvärdering från andra myndigheter i andra länder

Norska Läkemedelsverket (Statens legemiddelsverk) anser att Veyvondi har jämförbar effekt och säkerhet som Willfact.<sup>3</sup> Willfact är ett plasmaderiverat vW-faktorkoncentrat som till skillnad från Wilate inte innehåller faktor VIII. Willfact finns enligt företaget inte tillgängligt på den svenska marknaden.

TLV har inte funnit någon information om några hälsoekonomiska utvärderingar av Veyvondi hos National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i Storbritannien, Scottish Medicines Consortium (SMC) i Skottland, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Kanada, National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) i Irland eller IQWiG (Institute of Quality and Efficiency in Health care) i Tyskland.

### 5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Företaget har inte kommit in med de efterfrågade uppgifterna.

## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

---

<sup>3</sup> <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurderinger/metodevurderingsrapporter-v>

## 6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

## 6.3 Praxis

### *Faktor VIII-koncentrat*

Äldre faktor VIII-koncentrat inkluderades i läkemedelsförmånerna i och med övergångsbestämmelserna till nuvarande lag. Det innebär att kostnadseffektiviteten av dessa koncentrat inte prövades mot 15 § förmånslagen. Faktorkoncentrat som inkluderats i förmånerna efter år 2002 har jämförts med äldre koncentrat, vilket betyder att inget faktor VIII-koncentrat har prövats mot 15 § förmånslagen jämfört med ingen behandling.

TLV genomförde en omprövning av faktor VIII-koncentrat vilken avslutades 2012 och resulterade i att de företag som marknadsförde rekombinant framställda faktorkoncentrat med högst pris sänkte priserna så att alla rekombinanta därefter låg på samma pris per enhet. De plasmaderiverade faktorkoncentrat hade ett lägre pris och där skedde inga prissänkningar. I omprövningen bedömdes alla faktor VIII-koncentrat vara effektmässigt jämförbara. Kostnadseffektiviteten utreddes aldrig där behandling med faktor VIII-koncentrat jämfördes med behandling utan faktor VIII-koncentrat. Omprövningen och efterföljande prissänkningar för äldre faktorkoncentrat enligt 15-årsregeln resulterade i att priserna per enhet sjönk jämfört med år 2012.

I syfte att utreda kostnadseffektiviteten av faktor VIII-koncentrat för att säkerställa att kostnaden för användningen uppfyller 15 § i förmånslagen genomförde TLV ytterligare en omprövning på området vilken avslutades i maj 2018 (dnr 918/2017). TLV bedömde att effekt och säkerhet för de olika läkemedlen är jämförbar. För att skatta kostnaden i förhållande till nyttan med behandling med faktor VIII-koncentrat bedömde TLV att relevant jämförelsealternativ i denna omprövning var ingen behandling. Trepartsöverläggningar ägde rum mellan TLV, landstingen och företagen som marknadsför faktor VIII-koncentrat. Dessa överläggningar resulterade i att landstingen och företagen enades om att teckna sidoöverenskommelser för vissa faktorkoncentrat som resulterade i att kostnaden för användning minskade. Sidoöverenskommelserna tillfördes ärendena och utgjorde en del av beslutsunderlaget. TLV bedömde att kostnaden för användning för de faktorkoncentrat vars kostnad per vunnet QALY, med eller utan sidoöverenskommelse, understeg en miljon kronor är rimlig och att förutsättningarna i 15 § förmånslagen var uppfyllda för dessa faktorkoncentrat och att de ska kvarstå i läkemedelsförmånerna med generell subvention.

## 7 Synpunkter från externa parter

---

### 7.1 Synpunkter från regionerna

TLV ska enligt 9 § förmånslagen ge regionerna möjlighet till överläggning i nyansökningsärenden. TLV har kontinuerligt möten med representanter från samtliga regioner i Sverige med fullmakt att företräda sin respektive region gentemot TLV. I samband med dessa möten har TLV informerat om ansökan om subvention och TLV:s utredning avseende Veyvondi.

[-----  
-----].

## 8 Sammanvägning

---

Veyvondi är avsett för behandling av blödningar och förebyggande och behandling av operationsblödningar hos vuxna med von Willebrands sjukdom där behandling med desmopressin inte är effektiv eller inte indicerad.

Von Willebrands sjukdom är en form av blödarsjuka som beror på brist på eller total avsaknad av koagulationsämnet von Willebrandfaktor. Det finns ett hundratal patienter inom indikationen i Sverige. Patienterna behandlas för någon enstaka till ett tjugotal blödningar per år medan operationerna är betydligt färre än en per patient och år. TLV:s hälsoekonomiska analys baseras på behandling av blödningar då dessa utgör den absoluta majoriteten av de behandlingstillfällen där Veyvondi kommer att användas.

Blödningar hos patienter med von Willebrands sjukdom behandlas idag med två olika plasmaderiverade von Willebrandfaktorkoncentrat, Haemate och Wilate. Veyvondi är det första tillgängliga rekombinant framställda vW-faktorkoncentratet. Kostnaden för behandling med Wilate har tidigare bedömts vara rimlig jämfört med kostnaden för behandling med Haemate. TLV gör samma bedömning i denna utredning. Wilate är därmed relevant jämförelsealternativ.

Veyvondi har visats vara effektivt för att behandla blödningar i en fas III-studie. Effekten bedömdes av behandlande läkare som likvärdig eller bättre än vad som förväntades vid 99 procent av alla blödningar. Detta är i paritet med vad som rapporterats för andra tillgängliga von Willebrandfaktorkoncentrat.

Till skillnad från Wilate innehåller Veyvondi inte faktor VIII. TLV bedömer i likhet med företaget att detta innebär en fördel då doseringen av vW-faktor och faktor VIII kan anpassas separat. Detta kan minska risken för trombosor (blodproppar) och för underdosering av vW-faktor. Det krävs även färre infusioner i genomsnitt av Veyvondi än av Wilate för att stilla en blödning, vilket skulle kunna innebära en något ökad livskvalitet för patienterna. Företaget har dock inte kvantifierat hur stor hälsorelaterad nytta denna fördel medför. TLV utgår därför i sina analyser från att Veyvondi har jämförbar effekt och säkerhet som Wilate. Den hälsoekonomiska analysen utgörs därför av en kostnadsjämförelse.

Företaget framför även att Veyvondi har vissa ytterligare fördelar då det är ett rekombinant framställt faktorkoncentrat. Det gäller framför allt att den smittorisk som kan finnas med faktorkoncentrat som framställs från blodplasma elimineras med Veyvondi. TLV har dock tidigare bedömt att plasmaderiverade faktor VIII- och IX-koncentrat är säkra ur smittorisksynpunkt och bedömer att detsamma gäller även för plasmaderiverade von Willebrandfaktorkoncentrat.

Företaget har lämnat in en kostnadsjämförelse för behandling av blödningar där dosen är baserad på studiedata. Kostnadsjämförelsen utgörs enbart av läkemedelskostnader. Företagets analyser visar att kostnaden för behandling med Veyvondi är högre än kostnaden för behandling med Wilate. Detta beror på att företaget inte räknar med det faktor VIII-preparat som har lägst pris per IE samt gör andra antaganden gällande dos än vad TLV gör.

Även TLV:s kostnadsjämförelse baserar sig på den genomsnittliga studiedosen av Veyvondi och Wilate. Kostnaden för läkemedlet per internationell enhet samt dosen faktorkoncentrat som behövs för att behandla en blödning är av avgörande betydelse för utfallet i kostnadsjämförelsen.

Samtliga studier som gjorts med både Veyvondi och jämförelsealternativet har varit okontrollerade och icke-randomiserade.

Enligt TLV:s kostnadsjämförelse är kostnaden för behandling med Veyvondi i nivå med den för Wilate. Kostnadsjämförelsen utgörs av läkemedelskostnader då övriga sjukvårdskostnader bedöms vara likvärdiga mellan behandlingarna.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Veyvondi ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

## 9 Referenser

---

- [1] S. V. Sveinsdottir, A. Hillarp, J. Astermark, P. J. Svensson, and E. Berntorp, "von Willebrands sjukdom – från biokemi till klinisk praxis," *Läkartidningen*, vol. 107, pp. 1923-1927, 2010.
- [2] C. Nordic Hemophilia, *Nordic guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease: the Nordic Hemophilia Council*, 2008.
- [3] J. C. Gill, G. Castaman, J. Windyga, P. Kouides, M. Ragni, F. W. Leebeek, *et al.*, "Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease," *Blood*, vol. 126, pp. 2038-46, Oct 22 2015.
- [4] J. C. Gill, B. M. Ewenstein, A. R. Thompson, G. Mueller-Velten, B. A. Schwartz, and P. S. G. Humate, "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*, vol. 9, pp. 688-95, Nov 2003.
- [5] E. Berntorp, J. Windyga, and G. European Wilate Study, "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*, vol. 15, pp. 122-30, Jan 2009.
- [6] M. Stocksclaeder, R. Schneppenheim, and U. Budde, "Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis," *Blood Coagul Fibrinolysis*, vol. 25, pp. 206-16, Apr 2014.
- [7] European Medicines Agency, "Assessment Report Veyvondi, EMA/CHMP/204179/201. 2018
- [8] A. Srivastava, M. Serban, S. Werner, B. A. Schwartz, C. M. Kessler, and I. Wonders Study, "Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (wilate((R)) ) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures," *Haemophilia*, vol. 23, pp. 264-272, Mar 2017.
- [9] J. C. Gill, A. Shapiro, L. A. Valentino, J. Bernstein, C. Friedman, W. L. Nichols, *et al.*, "von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease," *Haemophilia*, vol. 17, pp. 895-905, Nov 2011.
- [10] A. Coppola, M. Franchini, M. Makris, E. Santagostino, G. Di Minno, and P. M. Mannucci, "Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies," *Haemophilia*, vol. 18, pp. e173-87, May 2012.
- [11] N. Ito-Habe, H. Wada, T. Matsumoto, K. Ohishi, H. Toyoda, E. Ishikawa, *et al.*, "Elevated Von Willebrand factor propeptide for the diagnosis of thrombotic microangiopathy and for predicting a poor outcome," *Int J Hematol*, vol. 93, pp. 47-52, Jan 2011.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **8 § första stycket**

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällkronomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.