



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020001736

Datum 17 februari 2020  
Betreft Pakketadvies emicizumab (Hemlibra®)

**Zorginstituut Nederland**

Bedrijfsdiensten  
Automatisering

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)6 215 833 54

**Onze referentie**

2020001736

Geachte heer Bruins,

Zorginstituut Nederland adviseert u over emicizumab (Hemlibra®) bij de profylactische behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A zonder remmers. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van genoemd middel in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

**Algemeen**

Het Zorginstituut maakt vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in de wetenschappelijk zin, als qua maatschappelijk draagvlak en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut wordt daarbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Het Zorginstituut heeft emicizumab beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria.

**Integrale weging pakketcriteria**

Emicizumab voldoet aan het wettelijk criterium '*stand van de wetenschap en praktijk*'. Als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers is emicizumab tenminste even effectief als de huidige standaardbehandeling met factor VIII zonder toename van de bijwerkingen. De subcutane toediening van emicizumab (1x/week, 1x/2 weken óf 1x/4weken) heeft een groter gebruiksgemak en kan van voordeel zijn voor patiënten die slecht

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>2</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

perifeer te prikken zijn of zelf niet in staat zijn de reguliere intraveneuze profylaxe met factor VIII (elke 2-3 dagen óf elke 3-5 dagen) toe te dienen.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

Omdat er geen voorkeur is uitgesproken of emicizumab beter is dan factor VIII bij de genoemde indicatie is er geen *kosteneffectiviteitsanalyse* uitgevoerd. Het uitvoeren van een kosteneffectiviteitsanalyse heeft geen toegevoegde waarde, omdat er geen verschil bestaat in het effect van de behandeling. Het Zorginstituut vindt dat een budget impactanalyse volstaat om het verschil in kosten tussen beide middelen in kaart te brengen.

**Datum**  
17 februari 2020

**Onze referentie**  
2020001736

Toepassing van emicizumab (Hemlibra®) bij de genoemde indicatie zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden tussen de €26,9 en €55,2 miljoen in het derde jaar na marktintroductie. De onderkant van deze range is gebaseerd op de opinie van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaars (NVHB). Deze is voorstander van een geleidelijke introductie bij patiënten die baat hebben bij emicizumab op grond van het gebruiksgemak, of waarbij reguliere profylaxe onvoldoende bescherming biedt (ca. 49%). De bovenkant van de range reflecteert het scenario waarbij 100% van de patiënten na drie jaar is overgestapt. We benoemen deze bovenkant nadrukkelijk omdat het in de lijn van verwachting ligt dat emicizumab breder zal worden ingezet dan bij de genoemde subgroepen, omdat het gebruiksgemak als een voordeel wordt gezien door de beroepsgroep.

### **Pakketadvies**

Het voordeel van emicizumab ligt in het groter gebruiksgemak dan de huidige standaard zorg. Omdat er al een goedwerkende behandeling voor deze patiëntenpopulatie beschikbaar is, rechtvaardigt dit niet een meerprijs en daarmee een stijging van de totale budget impact. We geven als extra argument mee dat een nieuwe gentherapie (valoctocogene roxaparvovec) binnen afzienbare tijd op de markt komt.

Het Zorginstituut adviseert u emicizumab alleen op te nemen in het basispakket indien de behandelkosten maximaal gelijk zijn aan die van factor VIII profylaxe. Hierbij is het van belang om te realiseren dat de behandelcentra met de diverse fabrikanten al kortingen hebben afgesproken die oplopen tot 60%.

### **Gepast gebruik**

De NVHB heeft reeds een statement uitgebracht over de toepassing van emicizumab bij hemofilie A als aanvulling bij de richtlijn over behandeling van patiënten met hemofilie A. Zij staan een geleidelijke introductie voor bij een patiënt met congenitale hemofilie A zonder remmers die:

- Slecht perifeer te prikken is, of
- Door andere redenen niet in staat is zelf profylaxe toe te dienen
- Niet goed bloedingsvrij te krijgen is met reguliere profylaxe
- Een zeer actief leven heeft waarbij met reguliere profylaxe onvoldoende bescherming kan worden geboden (bv sporters of veel verblijf in buitenland)

## Evaluatie

Indien emicizumab op basis van de uitkomst van de prijsonderhandeling in het verzekerde pakket zal instromen, zal het Zorginstituut het gebruik actief gaan volgen. Wij zullen u in 2024 informeren over het resultaat. Het Zorginstituut kijkt hierbij naar de volgende punten in de context van het behandellandschap;

- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke kostenraming;
- Totstandkoming van gepast gebruik afspraken en de inzet van deze gepast gebruik afspraken.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

## Bijlagen

ACP advies

Farmacotherapeutisch rapport emicizumab (Hemlibra®)

Budget impact analyse emicizumab (Hemlibra®)

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Datum**  
17 februari 2020

**Onze referentie**  
2020001736

**2019061796**

**Advies van de ACP aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over de beoordeling van emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 6 december 2019 gesproken over de vraag of het 'sluismiddel' emicizumab opgenomen moet worden in de basisverzekering. Bij de vergadering heeft de patiëntenvereniging NVHP gebruik gemaakt van het inspraakrecht. De vereniging hield een pleidooi om het middel op te nemen in de basisverzekering omdat het voor sommige groepen patiënten een meerwaarde heeft vanwege een groter gebruiksgemak.

De commissie vindt het op de eerste plaats ongelukkig dat er geen kosteneffectiviteitsanalyse is gedaan. Zij begrijpt de reden daarvoor, namelijk de regel dat een nieuw middel dat een gelijke waarde heeft als een bestaand middel, waarvoor destijds nog geen verplichting gold om een farmaco-economisch dossier in te dienen, ook niet een dergelijke verplichting krijgt opgelegd. Echter, op deze manier beschikt de commissie niet over een goed referentiekader om de kosten en baten van dit middel te toetsen, wat leidt tot extra onzekerheid.

Dat gezegd hebbende vindt zij het toch van belang een uitspraak te doen over emicizumab. Uitgangspunt van de discussie is het advies van de WAR dat het middel effectief is, maar dat er geen gegevens zijn die aantonen dat het middel effectiever zou zijn dan de beschikbare factor VIII preparaten. Wel is het zo dat het middel voor de mensen die ervoor in aanmerking komen veel gebruiksgemak oplevert. De commissie is daarom verbaasd dat er geen kwaliteit van leven onderzoek is gedaan. Juist een dergelijk onderzoek zou dat onderbouwen.

De commissie vindt dat een groter gebruiksgemak niet zou moeten resulteren in een meerprijs. Te meer omdat er reeds een goedwerkende behandeling voor deze patiëntenpopulatie beschikbaar is, waarvan aannemelijk is dat deze reeds een ongunstige kosteneffectiviteit heeft. Er wordt dus al flink 'geïnvesteerd' in deze patiëntenpopulatie.

De commissie is daarom van mening dat de totale budgetimpact van hemofiliebehandeling met opname van dit middel niet verder mag stijgen. Dat de

prijs van emicizumab 20% hoger ligt dan de prijs van het middel dat nu wordt ingezet, vindt zij onbegrijpelijk. Helemaal wanneer rekening wordt gehouden met het feit dat de behandelcentra met de diverse fabrikanten al kortingen overeenkomen die tot wel 60% kunnen oplopen. Bij de prijs die nu voor emicizumab wordt gevraagd zou dit dus een grote stijging van het budget betekenen. Daarnaast dient vanwege het gebruiksgemak ook rekening gehouden te worden met bredere inzet dan de genoemde subgroepen.

De commissie komt op basis van deze argumenten tot het advies dat emicizumab in de basisverzekering kan worden opgenomen tegen een prijs die maximaal gelijk is aan de prijs die nu wordt betaald voor de behandeling van deze patiënten. Het feit dat er ook nog een nieuwe gentherapie aan komt ondersteunt dit advies.

Daarnaast heeft de commissie geconstateerd dat er nog een onduidelijk lange termijn risico is op trombose. Extra safety monitoring zou daarom van belang zijn en jaarlijkse evaluatie zou moeten plaatsvinden om veilige inzet te bevorderen. De beroepsgroep in samenwerking met NVHP kan gevraagd worden om start-criteria te hanteren of verder te ontwikkelen op basis van een afweging van potentieel risico, effectiviteit en gebruiksgemak.

In algemene zin voelt de commissie zich in toenemende mate ongemakkelijk bij de hoge prijzen die producenten vragen. Zij roept het Zorginstituut en de Minister van VWS op om hierover kritische vragen te blijven stellen aan de betreffende producenten. Zij kan zich voorstellen dat een betere onderbouwing van de gevraagde prijs onderdeel uit gaat maken van de informatie die de producent standaard moet aanleveren voor het proces van toelating tot het pakket.



Farmacotherapeutisch rapport emicizumab  
(Hemlibra®) als routineprofylaxe van  
bloedingen bij patiënten met ernstige  
hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 11 november 2019  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2019014769
Volgnummer	2019018048
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. Diemer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket





## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13**

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 15

#### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 26

3.5 Ervaring 28

3.6 Toepasbaarheid 28

3.7 Gebruiksgemak 29

#### **4 Eindbeoordeling 31**

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 31

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 33**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41**

### **Bijlage 5: Risk of Bias: studies geïncludeerd in de NMA 43**

### **Bijlage 6: GRADE evidence profiel 45**

### **Bijlage 7: Individuele verschillen in behandelde bloedingen tussen emicizumab profylaxe versus eerdere profylaxe met factor VIII 49**

### **Literatuur 51**



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
ABR	Geschatte jaarlijks aantal bloedingen (annualized bleeding rate)
aPCC	Geactiveerd prothrombinecomplex concentraat
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BPA	Bypassing agent
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CVAD	Centraal veneuze katheter
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
ITI	Immuuntolerantieinductie
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NIS	Niet-interventionele studie
NMA	Netwerk meta-analyse
NVHB	Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaren
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
rFVIIA	Geactiveerd recombinant humaan factor VIIa
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TMA	Trombomicroangiopathie
WFH	World Federation of Hemophilia



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII. Emicizumab is daarbij vergeleken met routineprofylaxe met factor VIII op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Op basis van een intra-patiënt vergelijking en een netwerk meta-analyse (NMA) laat emicizumab een statistisch significante reductie zien in het geschatte jaarlijks aantal bloedingen (ABR) ten opzichte van profylaxe met factor VIII bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers (respectievelijke rate ratio 0,32 [95% BI 0,20-0,51] en 0,36 [95% BI 0,13-0,95]). Dit verschil is mogelijk klinisch relevant. Absoluut gezien nam het percentage patiënten dat het behandeldoel haalde en het percentage patiënten zonder bloedingen in de intra-patiënt vergelijking toe op emicizumab profylaxe (respectievelijk van 73% naar 92% en van 40% naar 54%).

Er zijn echter kanttekeningen te plaatsen bij deze mogelijk grotere effectiviteit van emicizumab. Het vertrouwen in het geschatte behandeldeffect in zowel de intra-patiënt vergelijking als de NMA is laag. Bij de intra-patiënt vergelijking is dit door toedoen van het gebrek aan een direct vergelijkende, gerandomiseerde studie terwijl dit bij de NMA komt door indirect bewijs bij een van de factor VIII studies (te lage toedieningsfrequentie van factor VIII) en onnauwkeurigheid door de beperkte groepsgrootte van de emicizumab studie.

Ondersteunend bewijs laat echter zien dat emicizumab een effectieve profylaxe is met een gemiddelde ABR van 1,5 bij patiënten zonder remmers (n=119) en een gemiddelde ABR die varieert van 0,3 tot 5,6 bij patiënten met remmers (n=219). Patiënten zonder remmers en met remmers kunnen in het kader van de effectiviteit van emicizumab als één populatie worden gezien. De gevonden range komt overeen met de studies van factor VIII profylaxe, die een ABR van 1,6 tot 6 laten zien.

Op basis van bovenstaande overwegingen hebben we er voldoende vertrouwen in dat emicizumab ten minste even effectief is als factor VIII als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII.

Ernstige ongunstige effecten waren bij patiënten zonder remmers allen niet gerelateerd aan de behandeling met emicizumab. Er waren geen stakers als gevolg van ongunstige effecten. Meerdere stollingstests zijn gestoord tijdens de behandeling met emicizumab. Er heerst nog onzekerheid over het percentage patiënten dat remmers ontwikkeld tegen factor VIII, het gebruik van emicizumab in de perioperatieve setting en de veiligheid op de lange termijn.

Concluderend kan worden gesteld dat profylaxe met subcutaan emicizumab tenminste even effectief is in het voorkomen van bloedingen als profylactische behandeling met intraveneus factor VIII (elke 2-3 dagen) zonder een toename van de ongunstige effecten. De s.c. toediening van emicizumab (1x/week tot 1x/4 weken) heeft een groter gebruiksgemak en kan van voordeel zijn voor patiënten die slecht perifeer te prikken zijn of zelf niet in staat zijn de reguliere intraveneuze profylaxe met factor VIII toe te dienen. De langetermijn ervaring met emicizumab is relatief beperkt, met factor VIII is die ruim.

Emicizumab bij routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 28 oktober 2019.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van emicizumab als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><i>Stofnaam: emicizumab (Hemlibra®) oplossing voor injectie [2]</i></p>
<p><i>Geregistreerde indicatie:</i> Hemlibra is geïndiceerd voor de routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) met remmers tegen factor VIII</li><li>- ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie, FVIII &lt; 1%) zonder remmers tegen factor VIII.</li></ul> <p>Hemlibra kan bij alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.</p>
<p><i>Claim van de fabrikant:</i> Vanwege het ontbreken van een direct vergelijkende studie wordt een gelijke therapeutische waarde t.o.v. profylaxe met factor VIII geclaimd.</p>
<p><i>Doseringsadvies:</i> Volwassenen en kinderen: s.c.: oplaaddosis 3 mg/kg 1x/week gedurende de eerste 4 weken. Onderhoudsdosering 1,5 mg/kg 1x/week, 3 mg/kg 1x/2 weken of 6 mg/kg 1x/4 weken. Per injectie niet meer dan 2 ml injectievloeistof toedienen en de verschillende concentraties van Hemlibra niet combineren in dezelfde injectiespuit.</p>
<p><i>Samenstelling:</i> Oplossing voor injectie, 30 en 150 mg/ml.</p>
<p><i>Werkingsmechanisme:</i> Emicizumab is een gehumaniseerd monoklonaal gemodificeerd immunoglobuline G4 (IgG4) antilichaam met een bispecifieke structuur.</p> <p>Emicizumab vormt een brug tussen geactiveerde factor IX en factor X om zo de functie van de ontbrekende geactiveerde factor VIII te herstellen, wat nodig is voor effectieve hemostase.</p> <p>Emicizumab heeft geen structurele relatie of sequentiehomologie met factor VIII en induceert of versterkt daarom niet de ontwikkeling van directe remmers tegen factor VIII. Omdat doorbraakbloedingen, ook tijdens profylaxe met emicizumab, behandeld worden met factor VIII, kunnen patiënten wel remmers tegen factor VIII ontwikkelen.</p>
<p><i>Bijzonderheden:</i> Dit rapport heeft betrekking op de indicatie 'ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII'. Emicizumab is voor deze indicatie op 12 maart 2019 in de sluis geplaatst vanwege de mogelijk grote financiële risico's die door reguliere opname in het pakket kunnen ontstaan. Voor de indicatie 'hemofilie A patiënten met remmers' is emicizumab reeds automatisch ingestroomd in het basispakket.</p>

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Hemofilie A is een zeldzame, recessief erfelijke, X-gebonden stoornis van de bloedstolling (hemostase) als gevolg van de afwezigheid of deficiëntie van stollingsfactor VIII. Tijdens het bloedstollingsproces kan door het (gedeeltelijk) ontbreken van stollingsfactor VIII fibrinogeen onvoldoende worden omgezet in fibrine met als gevolg een niet stevig genoeg bloedstolsel en een verlengde bloedingstijd. [3]

Door het X-gebonden overervingspatroon treft hemofilie A vrijwel uitsluitend mannen. Vrouwen die draagster zijn kunnen ook een verlaagd stollingsfactorgehalte hebben met over het algemeen milde symptomen. In 70% van de gevallen is bekend dat de moeder draagster is van een gemuteerd factor VIII-gen en wordt de diagnose bij het kind kort na de geboorte gesteld. In de overige gevallen is er sprake van een spontane mutatie of onwetendheid over het dragerschap van de moeder. De diagnose hemofilie A zal dan worden gesteld op grond van de verhoogde bloedingsneiging van het kind. [4]

### 1.2.2 Symptomen en ernst

Op basis van de resterende factor VIII plasmaconcentratie wordt hemofilie A onderverdeeld in mild, matig-ernstig en ernstig. Bij milde hemofilie A is de resterende factor VIII plasmaconcentratie 5-40% (0,05-0,40 IE/ml), bij matig-ernstige hemofilie A 1-5% (0,01-0,05 IE/ml) en bij ernstige hemofilie A < 1% (< 0,01 IE/ml). [3, 5]

Bij patiënten met *ernstige* hemofilie ontstaan bloedingen vaak spontaan of na een triviaal trauma. Deze bloedingen kunnen intracraniaal voorkomen (voornamelijk bij jonge kinderen), maar zijn meestal gelokaliseerd in de grote gewrichten (heup, elleboog, pols, schouder, knie en enkel) en spieren. Patiënten herkennen bloedingen aan het voelen van tintelingen ('aura'), pijn, zwelling, warmte en het moeilijker bewegen van de ledematen. [6] Recidiverende gewrichtsbloedingen kunnen uiteindelijk leiden tot chronische gewrichtsschade (hemofilie-artropathie), welke gepaard gaat met chronische pijn, mobiliteitsbeperking en een verminderde kwaliteit van leven. [3, 4]

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

Volgens de Nederlandse richtlijn (2009) heeft 1 op de 5,000 mannen hemofilie in Nederland. [3] Dit komt neer op een prevalentie groep van ongeveer 1,700 patiënten met hemofilie in 2018. Naar schatting heeft hiervan ongeveer 85% hemofilie A (~1,500). [3] De Nederlandse beroepsgroep indiceert het aantal patiënten met ernstige hemofilie A op ongeveer de helft van het totale aantal hemofilie A patiënten (~750), waarvan ongeveer 30 patiënten remmende antistoffen ('remmers') hebben ontwikkeld. [7] Dit komt neer op een totaal van 720 patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII.

### 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Er is momenteel geen curatieve behandeling beschikbaar voor hemofilie. De standaardbehandeling van patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII bestaat uit routineprofylaxe (substitutie) met factor VIII producten (intraveneus toegediend). [3-5] Het doel van profylaxe is het handhaven van een zekere dalspiegel (> 0,01 IE/ml) om daarmee het aantal bloedingen te verminderen en op termijn de gewrichtsschade te beperken. Dit resulteert in minder orthopedische ingrepen en een verhoogde kwaliteit van leven en sociale participatie. [3] Voor profylaxe wordt over het algemeen een dosering van 25-40 IE/kg factor VIII



gehanteerd, welke vanwege de korte halfwaardetijd om de 2-3 dagen intraveneus wordt toegediend ( $T_{1/2}$ : 8-20 uur; afhankelijk van het factor VIII product).<sup>[3]</sup> De behandeling kan na een training doorgaans thuis plaatsvinden.

In tegenstelling tot ernstige hemofilie A hebben patiënten met matig-ernstige of milde hemofilie A meestal geen factor VIII profylaxe nodig. Zij worden alleen behandeld als er bloedingen optreden of ter preventie van bloedingen bij chirurgische ingrepen of sportactiviteiten (episodisch of *on demand* behandeling).<sup>[3, 4]</sup>

Ondanks de profylaxe met factor VIII kunnen er doorbraakbloedingen optreden bij patiënten met ernstige hemofilie A. Afhankelijk van de ernst van de bloeding kunnen deze kortdurend worden behandeld met hogere doses factor VIII waarmee tijdelijk wordt gestreefd naar een hogere factor VIII plasmaconcentratie. De dosis en frequentie van factor VIII worden individueel bepaald op basis van het klinische beeld (ernst en aard van de bloeding), de ernst van de ziekte (mild, matig-ernstig, ernstig) en het gewicht van de patiënt.<sup>[3]</sup> Emicizumab is niet geregistreerd voor de behandeling van doorbraakbloedingen.

Voor de behandeling van hemofilie A staan er twee soorten producten ter beschikking: stollingsfactorproducten die bereid zijn uit menselijk bloedplasma (plasmaproducten) en producten die met recombinant-DNA-technieken zijn vervaardigd (recombinant factor VIII). In Nederland hebben recombinant factor VIII-producten de voorkeur. Bij deze producten wordt geen gebruik gemaakt van menselijke of dierlijke eiwitten, waardoor de kans op mogelijke overdracht van infectieuze agentia, zoals virussen en prionen, wordt geminimaliseerd.<sup>[3]</sup> Tevens kan er onderscheid gemaakt worden tussen kortwerkende en langwerkende producten. Deze laatsten hebben een iets lagere toedieningsfrequentie (elke 3-5 dagen in plaats van 2-3 dagen). Factor VIII producten worden met betrekking tot effectiviteit en veiligheid als onderling uitwisselbaar beschouwd.<sup>[3]</sup>

Volgens de Nederlandse richtlijn ligt de gemiddelde startleeftijd met profylaxe in Nederland rond de 12-24 maanden.<sup>[3]</sup> Kinderen met ernstige hemofilie starten met een profylactische behandeling met factor VIII na de eerste ernstige (gewrichts)bloeding maar vóór het ontstaan van gewrichtsschade (primaire profylaxe).<sup>[3]</sup> De profylactische behandeling met factor VIII is levenslang. In de praktijk blijkt echter dat patiënten met ernstige hemofilie A soms afwijken van een profylactisch behandelregime. Redenen hiervoor kunnen zijn:

- *De zware belasting*: de intraveneuze toediening en de hoge toedieningsfrequentie (elke 2-3 dagen) maakt profylaxe een belastende behandeling. Dit kan leiden tot suboptimale therapietrouw en is vooral bij kinderen een uitdaging vanwege een mogelijk slechte veneuze toegang en lage tolerantie voor herhaaldelijke venapunctie.
- *De ontwikkeling van remmers*: een ernstige complicatie van de behandeling met factor VIII, die nog niet goed te voorkomen is, is de ontwikkeling van remmers die gericht zijn tegen factor VIII. Remmers komen voor bij 30% van de patiënten met ernstige hemofilie A.<sup>[8]</sup> De ontwikkeling van remmers gebeurt binnen de eerste 75 dagen na het starten met de behandeling met factor VIII (mediaan: 15 dagen).<sup>[8]</sup> Indien er na 50-150 dagen nog geen remmers zijn ontwikkeld, is de kans zeer klein dat dit nog zal optreden.<sup>[8]</sup> Bij patiënten met remmers is factor VIII niet langer effectief in het voorkomen of behandelen van bloedingen. Deze patiënten worden behandeld met *bypassing agents* (BPAs), zoals geactiveerd prothrombinecomplex-concentraat (aPCC) of geactiveerd recombinant humaan FVII (rFVIIa). Tevens worden patiënten behandeld met immuuntolerantieinductie (ITI)

therapie. Met ITI therapie wordt getracht de remmende antistoffen te elimineren en de immuunreactie uit te doven. Bij ongeveer twee-derde van de patiënten wordt na 6-12 maanden tolerantie bereikt waarna zij weer gevoelig zijn voor factor VIII. De overige patiënten moeten blijvend worden behandeld met BPAs. <sup>[9]</sup> Omdat profylaxe met BPAs minder effectief is dan met factor VIII, is de morbiditeit en het aantal ziekenhuisopnames bij patiënten met remmers groter en de kwaliteit van leven lager dan bij patiënten zonder remmers. <sup>[10, 11]</sup>

#### Plaatsbepaling emicizumab volgens hemofilie beroepsgroep

De Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB) heeft reeds een statement uitgebracht over de plaatsbepaling van emicizumab bij ernstige hemofilie A. <sup>[7]</sup> Zij noemen hierin belangrijke voordelen van emicizumab, zoals de grote biologische activiteit na subcutane toediening, de lange halfwaardetijd van circa 30 dagen en de verschillende antigeniciteit ten opzichte van natuurlijke factor VIII zodat er geen remmervorming plaatsvindt.

Patiënten *met* remmers raden zij aan te behandelen met emicizumab. Bij patiënten zonder remmers moet emicizumab in plaats van factor VIII worden *overwogen*. Er wordt een geleidelijke introductie geadviseerd van emicizumab bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers die:

- Slecht perifeer te prikken zijn
- Door andere redenen niet in staat zijn zelf intraveneus reguliere profylaxe toe te dienen
- Niet goed bloedingsvrij te krijgen zijn met reguliere profylaxe
- Een zeer actief leven hebben waarbij met reguliere profylaxe onvoldoende bescherming kan worden geboden (bijv. sporters of veel verblijf in het buitenland).

Vooralsnog wordt het gebruik van emicizumab afgeraden bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, omdat een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties niet kan worden uitgesloten.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voltoet emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII < 1%) zonder remmers tegen factor VIII
Interventie	Profylaxe met emicizumab (Hemlibra®)
Controle-interventie	Profylaxe met factor VIII
Cruciale uitkomsten	Geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (ABR) Percentage patiënten zonder behandelde bloedingen Ernstige ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minimaal 6 maanden <sup>[12]</sup>
Studiedesign	Een gerandomiseerde, direct vergelijkende studie tussen emicizumab en factor VIII is in principe mogelijk. Blindering van de patiënten is moeilijk door het verschil in toedieningsvorm en -frequentie. Het intraveneus/subcutaan toedienen van een placebo zou niet ethisch zijn door het hoge risico op bloedingen. Blindering van de effectbeoordelaars is tevens lastig doordat patiënten gewend zijn thuis hun lichaam te controleren op bloedingen en vaak een bloeding voelen nog voordat dit zichtbaar is aan de buitenkant.

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (ABR)

Bloedingen vormen het belangrijkste symptoom van hemofilie A. Het doel van de profylactische behandeling is om bloedingen te voorkomen. Indien doorbraakbloedingen zich voordoen tijdens de profylaxe worden deze behandeld met factor VIII. Bloedingen in de gewrichten en spieren zijn nauw gerelateerd aan respectievelijk gewrichts- en spierschade, hetgeen op de lange termijn kan zorgen voor immobiliteit, pijn en een verminderde kwaliteit van leven.

Een uitkomstmaat die in de meeste hemofilie studies wordt gebruikt is het geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (*annualized bleeding rate; ABR*), waarin het aantal behandelde bloedingen gedurende de studieduur wordt geëxtrapoleerd naar 1 jaar. De ABR is over het algemeen gebaseerd op zelfrapportage. Dit komt doordat patiënten vaak al een bloeding voelen (tintelingen, pijn, 'aura') voordat deze aan de buitenkant zichtbaar is. De patiënt beslist tevens zelf of de bloeding kortdurend met factor VIII moet worden behandeld. Objectiveren met het klinisch oordeel van een arts/onderzoeker is mogelijk maar praktisch niet haalbaar daar bloedingen te allen tijde kunnen optreden.

Klinische relevantiegrens: in de klinische praktijk wordt ervanuit gegaan dat een

acceptabele ABR *per individuele patiënt* onder de 1-3 ligt. Een goed gedefinieerde benchmark voor een minimaal klinisch relevant verschil in ABR *op groepsniveau* is er niet. We hanteren daarom de default klinische relevantiegrenzen.

#### Percentage patiënten zonder behandelde bloedingen

Omdat het doel van een profylactische behandeling is om bloedingen te voorkomen, is de ABR een mate van tekortkoming van de behandeling ten opzichte van het ideaal, namelijk geen bloedingen. Daarom wordt het percentage patiënten zonder behandelde bloedingen met emicizumab profylaxe dan wel factor VIII profylaxe meegenomen als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: omdat een klinische relevantiegrens voor het percentage bloedingsvrije patiënten ontbreekt, gaan wij uit van de default klinisch relevantiegrenzen.

#### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt als een belangrijke uitkomstmaat beschouwd. Voor hemofilie patiënten is de gevalideerde Haem-A-QoL vragenlijst ontwikkeld. <sup>[13]</sup> Hierin worden fysieke en emotionele beperkingen die worden ervaren uitgevraagd. De schaal loopt van 0 tot 100, waarbij hogere getallen duiden op verslechtering.

Specifiek voor de klinische studies van emicizumab heeft de fabrikant de niet-gevalideerde vragenlijst EmiPref gebruikt. Dit betrof een voorkeursvragenlijst waarin patiënten konden aangeven of ze emicizumab dan wel hun eerdere behandeling met factor VIII prefereerden en waarom.

Klinische relevantiegrens: voor de Haem-A-QoL zijn responders gedefinieerd als een verbetering (oftewel, een vermindering) van 7 punten op de totale score en 10 punten op het fysieke gezondheid domein. De EmiPref is niet gevalideerd en heeft geen klinische relevantiegrens.

#### Ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Klinische relevantiegrens: voor beide uitkomstmaten is er geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in september 2019 een literatuursearch gedaan naar publicaties over emicizumab bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

De websites van de Nederlandse Vereniging voor Hemofiliebehandelaars (NVHB) en

World Federation of Hemophilia (WFH) zijn gescreend betreffende richtlijnen voor ernstige hemofilie A.

### 2.3

#### **Selectiecriteria**

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:  
Klinische studie, emicizumab, hemofilie A, profylaxe, zonder remmers, gecontroleerd met factor VIII profylaxe.

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:  
Congresbijdragen, beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews) en niet-gepubliceerde studies.

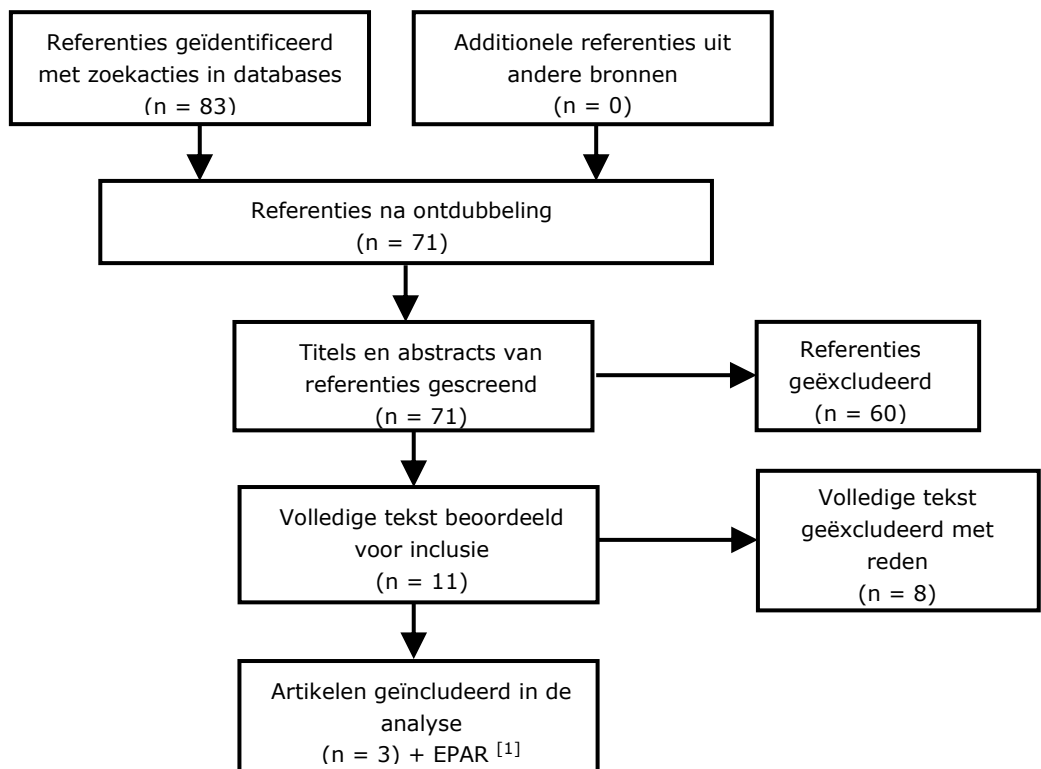
N.B. Indien er sprake is van gering *direct* bewijs (d.w.z. populatie zonder remmers en gecontroleerd met factor VIII profylaxe) kan worden gekeken naar aanvullende studies waarin emicizumab profylaxe is onderzocht. Deze zullen bij 'Overige overwegingen' worden meegenomen.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 62 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



In totaal werden 3 bronnen geïncludeerd in de analyse:  
de HAVEN 3 studie met emicizumab profylaxe <sup>[14]</sup>  
een niet-interventionele studie (NIS) met factor VIII profylaxe <sup>[15]</sup> een  
netwerk meta-analyse waarin profylaxe met emicizumab indirect wordt  
vergeleken met factor VIII profylaxe <sup>[16]</sup>

De EPAR van emicizumab is additioneel toegevoegd. <sup>[1]</sup>

In één van de studiearmen van de HAVEN 3 studie (studiearm D) werden patiënten die reeds geobserveerd waren tijdens profylaxe met factor VIII in de NIS overgezet op emicizumab profylaxe. Dit maakt het mogelijk een intra-patiënt vergelijking te kunnen maken van de effectiviteit en veiligheid van emicizumab profylaxe ten opzichte van factor VIII profylaxe.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

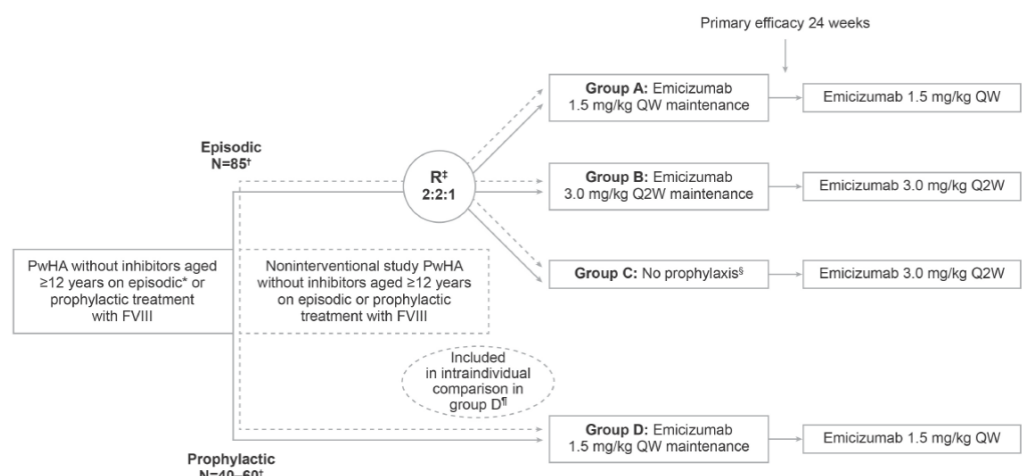
### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

#### Intra-patiënt vergelijking

De HAVEN 3 studie is een deels gerandomiseerde, multi-centrum, open-label, fase

III studie en includeerde in totaal 152 patiënten van 12 jaar en ouder met ernstige hemofilie A (factor VIII < 1%) zonder remmers. De studie had 4 armen (Figuur 1). Patiënten die voorafgaand aan de studie episodisch werden behandeld met factor VIII werden gerandomiseerd in een 2:2:1 ratio naar respectievelijk profylaxe met emicizumab 1,5 mg/kg 1x/week (arm A), profylaxe met emicizumab 3 mg/kg 1x/2 weken (arm B) en geen profylaxe (arm C). Patiënten die voorafgaand aan de studie reeds profylactisch met factor VIII werden behandeld, stroomden door naar profylaxe met emicizumab (arm D).

Figuur 1. Studieopzet HAVEN 3 studie



In arm D van de HAVEN 3 studie werden 63 patiënten geïncludeerd waarvan 48 afkomstig uit de NIS. De NIS is een observationele studie, waarin patiënten werden gestratificeerd op basis van hun huidige factor VIII behandelregime (i.e. episodisch of profylactisch). *A priori* was bepaald dat ten minste 40 patiënten moesten worden geïncludeerd in de arm D van de HAVEN 3 studie. Patiënten moesten een minimale follow-up duur hebben van 24 weken in de NIS alvorens zij geïncludeerd konden worden in de HAVEN 3 studie.

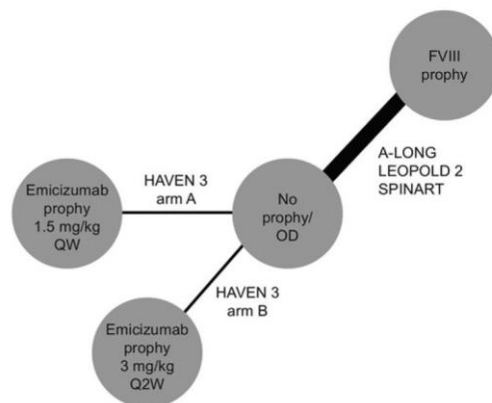
Op basis van deze 48 patiënten werd de intra-patiënt vergelijking gedaan (100% man; gemiddelde leeftijd 36 jaar [range 14-68]). De primaire uitkomstmaat was het geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (ABR). De definities en de wijze waarop data over bloedingen werd verzameld was overeenkomstig in beide studies (volgens de International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria [17]). Patiënten gaven zelf met behulp van de *Bleed and Medication Questionnaire (BMQ)* op een elektronische apparaat aan of ze bloedingen hadden, waar de bloedingen zaten en of de bloedingen dusdanig ernstig waren dat deze moesten worden behandeld met factor VIII. Wekelijks werden patiënten eraan herinnerd de vragenlijst in te vullen, ook als zij naar eigen oordeel geen hemofiemedicatie nodig hadden. Een bloeding werd gezien als een behandelde bloeding als de bloeding direct werd gevolgd door behandeling met factor VIII met de aantekening "behandeling voor bloeding", onafhankelijk van de tijd tussen de gerapporteerde bloeding en de gerapporteerde behandeling. Indien er binnen 72 uur na de behandeling van de eerste bloeding nog een bloeding werd gemeld van hetzelfde type (d.w.z. gewricht, spier of overige plaats) op dezelfde anatomische locatie, werd dit gezien als één behandelde bloeding. De follow-up duur was in beide studies overeenkomstig (24 weken).



### Netwerk meta-analyse

Ter beoordeling van de effectiviteit van emicizumab ten opzichte van factor VIII op de ABR is er aanvullend een netwerk meta-analyse (NMA) uitgevoerd. [16] Alleen studies bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers waarbij randomisatie plaatsvond tussen profylaxe en *on demand* (OD) behandeling met factor VIII zijn geïncludeerd in de NMA (Figuur 2).

Figuur 2. Netwerkdigram van de base-case analyse.



De werkzaamheid van emicizumab profylaxe beruiste op de gerandomiseerde armen van de HAVEN 3 studie: arm A t/m C. Deze patiënten werden voorafgaand aan de studie episodisch behandeld met factor VIII. Wel moesten zij minstens 5 bloedingen in de afgelopen 24 weken hebben gehad. Arm D uit de intra-patiënt vergelijking was niet gerandomiseerd en werd niet geïncludeerd in de NMA. Drie andere gerandomiseerde studies (A-LONG, LEOPOLD-2 en SPINART) vormden de factor VIII profylaxe arm in de base-case. [18-20] De studies zijn toegevoegd aan de geïncludeerde studies in Bijlage 2.

De base-case betrof een random effects model, wat aanneemt dat het behandelingseffect varieert tussen de factor VIII studies. Dit is een passende aanname gezien de factor VIII profylaxe arm uit verschillende factor VIII producten bestaat met verschillende werkingsmechanismen (kortwerkend en langwerkend) en toedieningsfrequenties (A-LONG: 1x/week, LEOPOLD-II: 2-3x/week, SPINART: 3x/week). Verder werden er sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. De sensitiviteitsanalyse waarbij alleen studies met *behandelde* bloedingen waren geïncludeerd (i.t.t. alle bloedingen in de LEOPOLD-II) zal tevens worden weergegeven.

#### 3.2.1 Beoordeling risico op bias Intra-patiënt vergelijking

Aangezien er bij de intra-patiënt vergelijking geen sprake was van een direct vergelijkende, gerandomiseerde studieopzet start de kwaliteit van het bewijs automatisch op 'laag' (Bijlage 6: GRADE tabel). Dit wordt gedaan om te corrigeren voor een gebrek aan randomisatie en verschillen in confounders. Echter, omdat het hier een intra-patiënt vergelijking betreft, waarin de patiënt dient als zijn eigen controle, zijn factoren afkomstig van bekende en onbekende factoren automatisch in evenwicht. Het risico op bias door louter het gebrek aan randomisatie en verschillen in confounders wordt dan ook niet hoog geschat. Daarnaast wisten patiënten dat zij ofwel profylaxe met factor VIII kregen ofwel profylaxe met emicizumab (open-label). Omdat blinding moeilijk uitvoerbaar is bij de betreffende indicatie en de

kans niet groot wordt geacht dat patiënten bloedingen niet serieus nemen omwille van een nieuw geneesmiddel, achten wij het risico op bias door het gebrek aan blindering niet groot. Desondanks zijn er andere karakteristieken van de intra-patiënt vergelijking die legitimeren waarom het vertrouwen in het bewijs op laag is ingeschaald. Deze staan beschreven in de voetnoten van de GRADE *evidence* profiel (Bijlage 6).

#### Netwerk meta-analyse

Het risico op bias van de afzonderlijke studies in de NMA is weergegeven in Bijlage 5. Alle vier de studies waren open-label. Zoals reeds bij de intra-patiënt vergelijking genoemd achten we deze vertekening niet groot, zowel niet in de emicizumab studie waarin een nieuw middel werd geïntroduceerd als in de factor VIII studies waarin een ander behandelregime werd getest. Er wordt dan ook niet gedowngraded voor risico op bias.

### **3.3 Gunstige effecten interventie**

De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het GRADE *evidence* profiel (bijlage 6). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias.

Bij een NMA wordt in het bijzonder nog gekeken naar incoherentie (verschillen tussen directe en indirecte schattingen van het effect; valt onder 'inconsistentie') en intransitiviteit (verschillen in studiekarakteristieken tussen de directe vergelijkingen die de schatting van het indirecte effect kunnen vertekenen; valt onder 'indirect bewijs'). Het laagste vertrouwen in de pair-wise vergelijkingen vormt het vertrouwen in de indirecte vergelijking. <sup>[21]</sup>

#### Geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (ABR)

##### *Intra-patiënt vergelijking*

Er werd een statistisch significante reductie gezien in het geschatte jaarlijks aantal bloedingen (ABR) bij profylaxe met emicizumab versus profylaxe met factor VIII. De ABR was in arm D van de HAVEN 3 studie 1,5 (95% BI 1,0-2,3) versus 4,8 (95% BI 3,2-7,1) in cohort C van de NIS studie. Het relatieve verschil in model-based ABR (weergegeven als een rate ratio) was 0,32 (95% BI 0,20-0,51;  $p < 0,0001$ ). Deze reductie is tevens klinisch relevant. De kwaliteit van het bewijs is laag door het gebrek aan een direct vergelijkende, gerandomiseerde studieopzet.

Absoluut gezien hadden patiënten behandeld met emicizumab gemiddeld 3,3 bloedingen per jaar minder. De mediane ABR was 0 (IQR 0,0-2,1) voor emicizumab profylaxe en 1,8 (IQR 0,0-7,6) bij factor VIII profylaxe. Een acceptabel bloedingsrisico van 0-3 bloedingen werd gezien bij 92% (95% BI 80-98) bij gebruik van emicizumab versus 73% (95% BI 58-85) bij factor VIII profylaxe.

Gradeconclusie: emicizumab resulteert in een aanzienlijk statistisch significant effect op het geschatte jaarlijks aantal bloedingen en het effect is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) klinisch relevant.

##### *Netwerk meta-analyse*

De ABR in beide emicizumab profylaxe armen was gemiddeld 1,4 (overeenkomstig met de ABR van de intra-patiënt vergelijking) t.o.v. een ABR variërend van 2,1-7,0 op factor VIII profylaxe. De resultaten uit de base-case analyse geven een ABR rate ratio (RR) van 0,36 (95% BI 0,13-0,95) emicizumab profylaxe eenmaal per week en

RR 0,31 (95% BI 0,11-0,84) eenmaal per 2 weken t.o.v. factor VIII profylaxe. Dit komt overeen met een klinisch relevante verlaging in het jaarlijkse aantal geschatte bloedingen. De kwaliteit van de indirecte vergelijking is laag, waarbij het vertrouwen wordt beperkt door indirect bewijs bij een van de factor VIII studies en onnauwkeurigheid door de beperkte groepsgrootte van de emicizumab studie.

De sensitiviteitsanalyse waarin alleen de studies met *behandelde* bloedingen geïnccludeerd zijn, geeft vergelijkbare resultaten (QW: RR 0,33 [0,11-0,96]; Q2W: RR 0,28 [0,09-0,82]). Er is daarom niet extra afgewaardeerd voor indirect bewijs.

Gradeconclusie: emicizumab resulteert in een aanzienlijk statistisch significant effect op het geschatte jaarlijks aantal bloedingen en het effect is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) klinisch relevant.

#### Percentage patiënten zonder behandelde bloedingen

##### *Intra-patiënt vergelijking*

Bij 26 patiënten profylactisch behandeld met emicizumab (54% [95% BI 39-69]) werden er nul behandelde bloedingen gezien terwijl dit er bij profylaxe met factor VIII 19 waren (40% [95% BI 26-55]). Absoluut gezien waren er 7 patiënten extra bloedingsvrij op emicizumab. Omgerekend komt dit neer op een OR van 1,80 (95% BI 0,80-4,06). De percentages verschilden niet significant van elkaar ( $p=0,15$ ). De kwaliteit van het bewijs is laag, waarbij het vertrouwen wordt verkleind door het gebrek aan een direct vergelijkende, gerandomiseerde studie en onnauwkeurigheid van het geschatte effect.

Gradeconclusie: op basis van de intra-patiënt vergelijking is het effect van emicizumab profylaxe op het percentage patiënten zonder bloedingen (nog) niet aangetoond (bewijs van zeer lage kwaliteit).

##### *Netwerk meta-analyse*

In de netwerk meta-analyse is het percentage bloedingsvrije patiënten niet meegenomen als uitkomstmaat.

Gradeconclusie: niet van toepassing.

#### Kwaliteit van leven

##### *Intra-patiënt vergelijking*

De Haem-A-QoL vragenlijst is niet uitgevraagd in arm D. De EmiPref vragenlijst is alleen in week 17 van de HAVEN 3 studie uitgevraagd. De resultaten zijn in de EPAR gepubliceerd. Vijfenvierzig van de 46 patiënten (97,8%) uit arm D die de EmiPref vragenlijst hebben ingevuld gaven de voorkeur aan emicizumab boven profylaxe met factor VIII. De belangrijkste redenen waren "de wijze van toediening is makkelijker" en "de frequentie van de behandelingen is lager".

Gradeconclusie: niet van toepassing.

##### *Netwerk meta-analyse*

In de netwerk meta-analyse is kwaliteit van leven niet meegenomen als uitkomstmaat.

Gradeconclusie: niet van toepassing.

### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

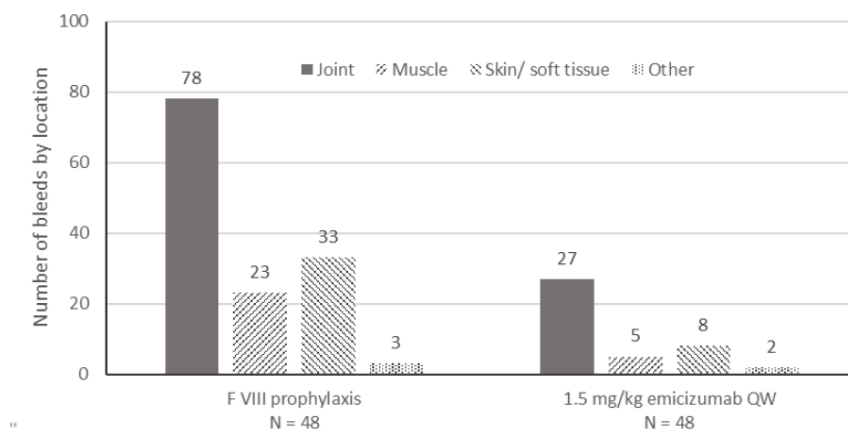
Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder additionele analyses

voor de intra-patiënt vergelijking aangeleverd om meer inzicht te krijgen in 1) de individuele bloedingsgegevens op beide behandelingen en 2) verschillen in de lokalisatie, ernst en oorzaak van de bloedingen tussen beide behandelingen.

1) De absolute individuele verschillen in behandelde bloedingen op factor VIII profylaxe versus emicizumab profylaxe zijn weergegeven in Bijlage 6. In totaal verminderde de ABR bij 25 van de 48 (52%) patiënten tijdens de behandeling met emicizumab, bleef deze gelijk bij 12 (25%) patiënten en nam deze toe bij de overige 11 patiënten (23%). Verder hadden 19 van de 48 patiënten een ABR >3 op factor VIII profylaxe (variërend van 3,6 tot 24,5). Van deze 19 individuen bereikte 14 (30% van het totaal) en ABR <3 op emicizumab profylaxe, van wie 10 een ABR van 0 haalden.

2) Lokalisatie van bloedingen: voornamelijk bloedingen in de gewrichten zijn op de lange termijn gerelateerd aan gewrichtsschade. Om te bepalen of emicizumab ook gewrichtsbloedingen voorkwam, heeft de registratiehouder in Figuur 3 het aantal bloedingen gestratificeerd naar lokalisatie (gewricht, spier, huid, overig). Tijdens profylaxe met emicizumab vonden er 27 van de 42 (64%) behandelde bloedingen in de gewrichten plaats vergeleken met 78 van de 137 (57%) behandelde bloedingen op factor VIII profylaxe. De ABR in gewrichten was respectievelijk 1,0 (95% BI 0,5-1,9) versus 2,6 (95% BI 1,6-4,5). Dit komt neer op een rate ratio van 0,38 (95% BI 0,32-0,42). Profylaxe met emicizumab resulteerde niet alleen in minder bloedingen, maar ook in minder gewrichtsbloedingen.

Figuur 3. Behandelde bloedingen gestratificeerd naar lokalisatie



Bron: Clinical study report emicizumab, Roche

Ernst van bloedingen: de gemiddelde cumulatieve dosis factor VIII die per bloeding nodig was om een bloeding te behandelen was min of meer gelijk tussen emicizumab en factor VIII (respectievelijk 125 IE/kg versus 121 IE/kg bij factor VIII), wat duidt op een vergelijkbare ernst.

Oorzaak van bloedingen: gekeken naar de oorzaak van de bloedingen, nam het aantal spontane bloedingen af op emicizumab profylaxe vs op factor VIII profylaxe (Tabel 2). Spontane bloedingen fungeren hierbij als maat voor hoe effectief de behandeling is in het voorkomen van doorbraakbloedingen en worden minder beïnvloed door externe factoren, zoals de mate van fysieke activiteit.

Tabel 2. Oorzaak van bloedingen

	1.5 mg/kg emicizumab QW N = 48		F VIII prophylaxis (NIS) N = 48	
	Number	%	Number	%
Spontaneous	15	35,7	67	48,9
Traumatic	27	64,3	70	51,1
Total	42	100	137	100

Bron: Clinical study report emicizumab, Roche

Samengenomen resulteerde emicizumab profylaxe in minder bloedingen, inclusief minder gewrichtsbloedingen en minder spontane bloedingen. Individueel gezien had ruim de helft van de patiënten minder bloedingen op emicizumab t.o.v. factor VIII. Tenslotte haalde 30% van de patiënten het behandeldoel niet op factor VIII profylaxe maar wel op emicizumab profylaxe. Er kunnen echter kanttekeningen worden geplaatst bij deze mogelijke hogere effectiviteit.

*Bewijs van (zeer) lage kwaliteit:* meerdere karakteristieken van de intra-patiënt vergelijking en de NMA verkleinen het vertrouwen in de mogelijke grotere effectiviteit van emicizumab profylaxe t.o.v. factor VIII profylaxe (zie Bijlage 6: GRADE evidence profile).

*ABR grotendeels acceptabel bij profylaxe met factor VIII:* het merendeel van de patiënten die profylactisch met factor VIII wordt behandeld, haalt reeds de ABR die de beroepsgroep aanhoudt als behandeldoel (ABR < 1-3). De intra-patiënt vergelijking laat zien dat 73% (35 van de 48) van de patiënten reeds het behandeldoel haalt op factor VIII profylaxe. Tevens had 56% (27 van de 48) 0 bloedingen op factor VIII profylaxe. Voor deze patiënten heeft emicizumab geen meerwaarde (het grotere gebruiksgemak buiten beschouwing latend).

Aangezien er sprake is van gering *direct* bewijs (d.w.z. populatie zonder remmers en gecontroleerd met factor VIII profylaxe) is er aanvullend gekeken naar overige studies waarin emicizumab profylaxe en factor VIII profylaxe zijn onderzocht.

### Ondersteunend bewijs

#### *Resultaten arm D HAVEN 3 consistent met overige emicizumab studies*

Naast de HAVEN 3 studie zijn er nog 3 andere studies waarin emicizumab profylaxe is onderzocht (Tabel 3). In totaal is het behandel-effect van emicizumab bij meer dan 300 patiënten met hemofilie A onderzocht. Het betreft hier pediatrische, adolescente en volwassen patiënten met hemofilie A, zowel met als zonder remmers tegen factor VIII. Verder zijn er 3 doserings- en frequentiecombinaties onderzocht (1x per week, 1x per 2 weken, 1x per 4 weken). Emicizumab is goedgekeurd door de EMA in alle leeftijdsgroepen en alle drie de doserings- en frequentiecombinaties. De ruime meerderheid had ernstige hemofilie A (>90%).

Tabel 3. Studieopzet HAVEN programma (excl. HAVEN 3)

<p><b>HAVEN 1</b> [22]</p> <p>Gerandomiseerd fase III, open-label onderzoek ter beoordeling van 1x per week emicizumab als profylactische behandeling bij 109 volwassen en adolescente mannelijke patiënten (&gt;12 jaar oud) met hemofilie A <u>met remmers</u> tegen factor VIII die eerder <i>on demand</i> of profylactisch BPAs hadden ontvangen.</p>
<p><b>HAVEN 2</b> [23]</p> <p>Eénarmig fase III, open-label onderzoek ter beoordeling van 1x per week emicizumab profylaxe bij pediatrische patiënten (≤12 jaar oud) met hemofilie A <u>met remmers</u> tegen factor VIII.</p>
<p><b>HAVEN 4</b> [24]</p>

Eénarmig fase III, open-label onderzoek ter beoordeling van 1x per 4 weken emicizumab profylaxe bij 41 volwassen en adolescente mannelijke patiënten (≥12 jaar oud en >40 kg) met hemofilie A met of zonder remmers tegen factor VIII die eerder *on demand* of profylactische behandeling met BPAs of factor VIII hadden ontvangen.

Zoals in de EPAR beschreven kunnen de gegevens van patiënten met remmers worden doorgetrokken naar patiënten zonder remmers. <sup>[1]</sup> Er bestaat namelijk geen relatie tussen de aanwezigheid van remmers tegen factor VIII enerzijds en de pathofysiologie van hemofilie A anderzijds. Ook tussen de aanwezigheid van remmers en het werkingsmechanisme van emicizumab bestaat geen relatie. De ontwikkeling van remmers is een bijwerking van de behandeling met factor VIII. In de context van emicizumab kunnen patiënten met hemofilie A dan ook als één en dezelfde populatie worden gezien, ongeacht remmerstatus.

De ABR, het percentage patiënten zonder bloedingen en het percentage patiënten dat het behandeldoel haalt (0-3 bloedingen) van de 3 studies is weergegeven in Tabel 4. De ABR van emicizumab profylaxe varieerde tussen de studies van 0,3 tot 5,1. Het percentage patiënten met 0 bloedingen van 56% tot 90% en het percentage patiënten met 0-3 bloedingen van 90-100%. Deze resultaten zijn in lijn met de resultaten van 119 patiënten uit armen A, B en D van de HAVEN 3 studie (gemiddeld: ABR 1,5; 0 bloedingen 56%; 0-3 bloedingen 92%).

Tabel 4. Werkzaamheid emicizumab in verschillende HAVEN studies

	ABR model-based (95% BI)	% patiënten met 0 bloedingen (95% BI)	% patiënten met 0-3 bloedingen (95% BI)
<b>HAVEN 1</b>			
Emicizumab profylaxe 1x/week (n=35) <sup>a</sup>	2,9 (1,7-5,0)	63% (45-79)	NR
Emicizumab profylaxe 1x/week (n=49) <sup>b</sup>	5,1 (2,3-11,2)	69% (55-82)	NR
<b>HAVEN 2</b>			
Emicizumab profylaxe 1x/week (n=65)	0,3 (0,17-0,50)	77% (62-87)	100%
Emicizumab profylaxe 1x/2 weken (n=10)	0,2 (0,03-1,72)	90% (56-100)	100%
Emicizumab profylaxe 1x/4 weken (n=10)	2,2 (0,69-6,81)	60% (26-88)	100%
<b>HAVEN 4</b>			
Emicizumab profylaxe 1x/4 weken (n=41)	2,4 (1,4-4,3)	56% (40-72)	90% (77-97)
Waarvan zonder remmers (n=36)	2,6 (1,5-4,7)	NR	NR

<sup>a</sup> Voorafgaand aan de studie episodisch behandeld met BPAs.

<sup>b</sup> Voorafgaand aan de studie profylactisch behandeld met BPAs.

#### *Resultaten NIS consistent met andere factor VIII studies*

De resultaten van factor VIII profylaxe in de NIS kunnen mogelijk een overschatting zijn (ABR 4,8; 40% met 0 bloedingen). Echter, gekeken naar andere factor VIII studies bij meer dan 800 patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers waarbij een profylactisch regime van 2-3x/week is aangehouden, varieert de ABR van 1,6-6,5 en het percentage patiënten met 0 bloedingen van 25,8-62,5%. <sup>[14]</sup> De resultaten van de NIS lijken dus consistent te zijn met andere factor VIII studies.

### Werkzaamheid emicizumab bij kinderen <12 jaar

Er zijn weinig gegevens over de effectiviteit en veiligheid bij kinderen onder de 12 jaar zonder remmers. Een recente studie bij 13 Japanse kinderen met ernstige hemofilie A zonder remmers liet een ABR zien van 1,3 (0,6-2,9) bij emicizumab profylaxe Q2W en 0,7 (0,2-2,6) bij emicizumab profylaxe Q4W. [25] In de EPAR is een intra-patiënt vergelijking gepubliceerd bij 18 kinderen met remmers die waren geïncludeerd in zowel cohort B van de NIS studie als de HAVEN 2 studie. [1] Ondanks dat dit gevonden behandeldeffect bij pediatrische patiënten hoogstwaarschijnlijk een overschatting is van het daadwerkelijke behandeldeffect van emicizumab bij kinderen (BPAs zijn minder effectief dan factor VIII en 3 patiënten werden *on demand* behandeld met BPAs in plaats van profylactisch), kan het effect van emicizumab worden doorgetrokken naar kinderen zonder remmers. Er zijn voor alsnog geen aanwijzingen dat het behandeldeffect tussen patiënten onder en boven de 12 jaar verschilt (tabel 5).

Tabel 5. Intra-patiënt vergelijking van effectiviteit emicizumab profylaxe t.o.v. BPA profylaxe bij patiënten onder de 12 jaar met hemofilie A met remmers

	HAVEN 2 profylaxe met emicizumab 1,5 mg/kg QW	NIS cohort B BPA profylaxe <sup>a</sup>
N	18	18
Leeftijd	<12 jr	<12 jr
Ernst hemofilie	ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>b</sup>
Remmerstatus	remmers	remmers
Behandelde bloedingen		
ABR, model-based	0,4 (0,2-0,9)	19,8 (15,3-25,7)
ABR ratio	0,02 (0,01-0,04)	-
% reductie	98%	-
Mediane ABR	0,0 (0,0-1,9)	16,2 (0-45,9)
% zonder bloedingen	78%	6%

<sup>a</sup> Drie van de 18 patiënten waren ingesteld op een episodische in plaats van profylactische behandeling met BPAs.

<sup>b</sup> Patiënten werden geïncludeerd ongeacht ernst van de hemofilie. De ruime meerderheid van de HAVEN 2 studiepopulatie betrof echter patiënten met ernstige hemofilie A (95%).

### Overige punten

Het blijft onduidelijk of de kwaliteit van leven van patiënten op emicizumab verbeterd is ten opzichte van toen zij factor VIII gebruikten, daar de Haem-A-QoL niet in de voor-na studie is meegenomen. Er is wel gevraagd naar de voorkeur van de patiënt met behulp van de EmiPref vragenlijst. Echter, doordat er sprake was van een open-label studie kan deze evaluatie van de behandeling beïnvloed zijn. De voorkeur voor emicizumab vanwege de lagere toedieningsfrequentie en andere toedieningsweg komen echter wel overeen met nadelen van de intraveneuze toediening van factor VIII die worden genoemd door hemofiliepatiënten. [8]

Verder beïnvloedt een kortdurende behandeling met factor VIII bij bloedingen de werking van emicizumab niet aangezien er competitie is tussen factor VIII en emicizumab om geactiveerd factor IX en factor X. De bindingsaffiniteit van geactiveerd factor IX is vele malen hoger voor factor VIII dan voor emicizumab. Dit betekent dat de competitie tussen factor VIII en emicizumab altijd in het voordeel is van factor VIII. Tijdens de kortdurende behandeling van bloedingen met factor VIII neemt factor VIII de rol van emicizumab dan ook tijdelijk over terwijl effectieve

plasmaconcentraties emicizumab aanwezig blijven. Na het stoppen met de behandeling van factor VIII wordt er geen doorwerkingseffect verwacht door de korte halfwaardetijd van factor VIII. [1, 2]

De registratiehouder heeft langetermijn gegevens aangeleverd over de effectiviteit van emicizumab uit een gepoolde analyse van 400 patiënten van alle HAVEN-studies (Figuur 4). De mediane werkzaamheidsperiode was 82,4 weken (~1,5 jaar). De gemiddelde ABR was 1,5 (95%BI 1,2-1,8). De gemiddelde ABR nam af over opeenvolgende behandelingsintervallen van 24 weken. Slechts 30% van de deelnemers nam aan het einde nog deel. Het is niet duidelijk is of zij zijn gestaakt met de behandeling of lost to follow-up waren. Het vertrouwen in de gegevens is daardoor beperkt. Vooral nog is het niet duidelijk of de effectiviteit van emicizumab op de lange termijn behouden blijft, en daarmee of de ernst en de symptomen van bloedingen en de daaruit volgende gewrichtsschade hetzelfde zijn als bij factor VIII profylaxe. [26]

Figuur 4. Effectiviteit van emicizumab door de tijd in de HAVEN studies

	1-24 weeks	25-48 weeks	49-72 weeks	73-96 weeks
<b>HAVEN 1 (n=113)</b>				
n	109	101	97	73
Mean ABR (95% CI)*	3.1 (0.6-8.8)	0.6 (0.0-4.9)	0.4 (0.0-4.6)	0.4 (0.0-4.5)
% with 0 bleeds (95% CI)	71.6 (62.1-79.8)	84.2 (75.6-90.7)	87.6 (79.4-93.4)	86.3 (76.3-93.2)
% with 0-3 bleeds (95% CI)	89.0 (81.6-94.2)	99.0 (94.6-100)	97.9 (92.8-100)	100.0 (95.1-100)
<b>HAVEN 2 (n=88)</b>				
n	86	64	49	18
Mean ABR (95% CI)*	0.4 (0.0-4.5)	0.3 (0.0-4.4)	0.3 (0.0-4.2)	0.1 (0.0-3.9)
% with 0 bleeds (95% CI)	87.2 (78.3-93.4)	87.5 (76.9-94.5)	87.8 (75.2-95.4)	94.4 (72.7-99.9)
% with 0-3 bleeds (95% CI)	100 (95.8-100)	100 (94.4-100)	100 (92.8-100)	100 (81.5-100)
<b>HAVEN 3 (n=151)</b>				
n	148	144	129	23
Mean ABR (95% CI)*	1.8 (0.2-7.0)	0.9 (0.0-5.5)	0.9 (0.0-5.5)	0.2 (0.0-4.1)
% with 0 bleeds (95% CI)	62.8 (54.5-70.6)	72.9 (64.9-80.0)	77.5 (69.3-84.4)	91.3 (72.0-98.9)
% with 0-3 bleeds (95% CI)	93.2 (87.9-96.7)	97.2 (93.0-99.2)	96.9 (92.3-99.2)	100 (85.2-100)
<b>HAVEN 4 (n=48)</b>				
n	48	45	9	0
Mean ABR (95% CI)*	2.1 (0.3-7.4)	1.5 (0.1-6.4)	NE†	NE†
% with 0 bleeds (95% CI)	64.6 (49.5-77.8)	77.8 (62.9-88.8)	NE†	NE†
% with 0-3 bleeds (95% CI)	91.7 (80.0-97.7)	95.6 (84.9-99.5)	NE†	NE†
<b>Total (n=400)</b>				
n	391	354	284	114
Mean ABR (95% CI)*	1.9 (0.2-7.1)	0.8 (0.0-5.2)	0.8 (0.0-5.2)	0.3 (0.0-4.4)
% with 0 bleeds (95% CI)	70.8 (66.1-75.3)	79.4 (74.8-83.5)	82.7 (77.8-87.0)	88.6 (81.3-93.8)
% with 0-3 bleeds (95% CI)	93.4 (90.4-95.6)	98.0 (96.0-99.2)	97.2 (94.5-98.8)	100 (96.8-100)

\*Based on the calculated annualized bleed rate.  
†Only data for time intervals with ≥10 participants are reported.

Bron: Clinical study report emicizumab, Roche

### 3.4

#### Ongunstige effecten

##### Ernstige ongunstige effecten

De incidentie van ernstige ongunstige effecten was niet apart weergegeven voor de 48 patiënten van de intra-patiënt vergelijking. Gekeken naar de getallen van de gehele arm D uit de HAVEN 3 studie (n=63) was het aantal ernstige ongunstige effecten 10 bij 8 personen (12,7%). Geen van deze ernstige ongunstige effecten werd door de onderzoeker beschouwd als gerelateerd aan emicizumab. Omdat alleen interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten beoordeeld worden met de GRADE methodiek, laten we deze cruciale uitkomstmaat achterwege in de GRADE tabel. Bij factor VIII was het aantal ernstige ongunstige effecten 5 bij 3 patiënten (6,1%; gebaseerd op data uit de NIS). Er staat niet vermeld of dit gerelateerd was aan de behandeling met factor VIII.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij ≥5% van alle HAVEN 3 patiënten zonder remmers die profylaxe met emicizumab ontvingen (n=150) waren: injectieplaatsreacties (20%), artralgie (15%) en hoofdpijn (14%) (Tabel 6).



Specifiek voor arm D (n=63) waren de meest voorkomende reacties injectieplaatsreacties (32%), artralgie (22%) en nasofaryngitis (16%). Alle injectieplaatsreacties werden als niet ernstig gemeld en waren over het algemeen licht tot matig in intensiteit; 95% verdween zonder behandeling.

De meest voorkomende bijwerking (bij  $\geq 5\%$  van de patiënten) bij factor VIII profylaxe patiënten was een virale bovenste luchtweginfectie (10%). Artralgie werd gerapporteerd bij 4% van de patiënten.

Gradeconclusie: geen aan de interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Tabel 6. Ongunstige effecten van emicizumab vergeleken met routineprofylaxe met factor VIII bij patiënten met ernstige hemofilie A *zonder* remmers (gebaseerd op arm D van HAVEN 3 c.q. NIS)

	profylaxe met emicizumab	profylaxe met factor VIII
meest frequent ( $\geq 5\%$ )	Injectieplaatsreactie, artralgie, nasofaryngitis, hoofdpijn, bovenste luchtweginfectie, influenza	Virale bovenste luchtweginfectie
ernstig	Bij patiënten zonder remmers zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld.	Belangrijkste complicatie van factor VIII is de ontwikkeling van remmers bij ongeveer 30% van de hemofiliepatiënten, waardoor factor VIII niet meer effectief is.

#### Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In beide studies waren er nul stakers als gevolg van ongunstige effecten. In de factor VIII studie kon de dosering worden aangepast om het behandeldoel te halen. Tijdens behandeling met emicizumab konden patiënten ofwel een hogere dosering emicizumab krijgen of terugkeren naar profylaxe met factor VIII.

Gradeconclusie: geen stakers als gevolg van ongunstige effecten.

#### 3.4.1

##### *Overige overwegingen*

De ernstigste bijwerkingen die in klinische onderzoeken met emicizumab (n=373) zijn gemeld, waren trombotische microangiopathie (TMA) en trombotische voorvallen, waaronder caverneuze sinustrombose en oppervlakkige veneuze trombose die gelijktijdig optrad met huidnecrose. Deze voorvallen vonden plaats bij gelijktijdig gebruik van aPCC bij patiënten *met* remmers en worden toegeschreven aan een geneesmiddelinteractie. Op basis van preklinische experimenten bestaat er een kans op hypercoagulabiliteit met factor VIII of rFVIIa. Emicizumab verhoogt het stollingspotentieel. Daarom kan de dosis factor VIII of rFVIIa die nodig is om hemostase te bereiken lager zijn dan wanneer deze gebruikt wordt zonder profylaxe met emicizumab.

De ontwikkeling van remmers is een belangrijk ongunstig effect bij hemofilie A patiënten. Bij de huidige behandeling met factor VIII ontwikkelt ongeveer 30% remmers tegen factor VIII. In de intra-patiënt vergelijking was er geen sprake van remmervorming bij gelijktijdig gebruik van emicizumab en factor VIII, maar dit waren slechts 48 patiënten die minder dan een jaar werden gevolgd. Het is niet bekend in hoeverre emicizumab remmervorming tegen factor VIII op de langere termijn voorkomt. Bij patiënten die met emicizumab zijn behandeld, testte minder dan 5% van de patiënten positief voor anti-emicizumab-antilichamen en <1% van de patiënten had anti-emicizumab-antilichamen met een neutraliserende capaciteit

(oftewel, een verminderde werkzaamheid).

In de pediatrie populatie onder de 12 jaar werden 12 ernstige ongunstige effecten gerapporteerd in 10 patiënten (15,9% van totaal aantal geïncludeerde pediatrie patiënten). Geen van deze ernstige ongunstige effecten werd beschouwd als gerelateerd aan de behandeling met emicizumab. Allen op 1 na (astma, niet interventie-gerelateerd) gingen vanzelf over.

Ondanks dat de follow-up voldoende was <sup>[12]</sup>, zijn er geen langetermijn data beschikbaar over de veiligheid van emicizumab. Er lopen post-autorisatie studies die veiligheidsdata op de lange termijn zullen opleveren.

### 3.5 Ervaring

De ervaring met emicizumab is weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Ervaring met emicizumab vergeleken met factor VIII

	<i>emicizumab</i>	<i>factor VIII</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2018)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		X (1995)

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

#### *Contra-indicaties*

Geen.

#### *Specifieke groepen*

Emicizumab is geregistreerd voor alle leeftijdsgroepen. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten jonger dan 1 jaar en ouder dan 77 jaar. Factor VIII-producten zijn over het algemeen ook voor alle leeftijdsgroepen geïndiceerd. De ervaring met factor VIII bij patiënten ouder dan 65 jaar is beperkt. Voor toediening van factor VIII is veneuze toegang vereist. Dit kan met name een probleem zijn bij jonge kinderen en ouderen.

Er zijn voor emicizumab geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met een licht of matig verminderde nier- of leverfunctie. Emicizumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nier- of leverfunctie. Voor factor VIII-producten is dosisaanpassing bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie niet onderzocht in klinische studies.

#### *Interacties*

Gelijktijdig gebruik van aPCC was geassocieerd met TMA en trombo-embolie. Interacties kunnen nog enige tijd na staken van emicizumab optreden vanwege de

lange halfwaardetijd van emicizumab.

Voor factor VIII-producten is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er zijn geen interacties bekend.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Meerdere stollingstesten zijn gestoord tijdens de emicizumab behandeling (zie SmPC voor geschikte stollingstesten). Misinterpretatie van de resultaten kan leiden tot onderbehandeling van patiënten met bloedingen, wat mogelijk tot ernstige en levensbedreigende bloedingen kan leiden.

De veiligheid en werkzaamheid van emicizumab zijn niet formeel beoordeeld in de chirurgische setting. In klinische onderzoeken hebben patiënten (n=29) chirurgische ingrepen ondergaan zonder het stopzetten van emicizumab profylaxe.

Doordat niet-remmer patiënten bij doorbraakbloedingen en chirurgische ingrepen behandeld zullen worden met factor VIII, blijft het onzeker in hoeverre remmervorming bij deze patiënten alsnog optreedt.

Voor de intraveneuze toediening van factor VIII kan bij slechte veneuze toegang een CVAD worden ingebracht. Bij gebruik van een CVAD dient rekening te worden gehouden met het risico op CVAD-gerelateerde complicaties, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterplaats.

### **3.7**

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van emicizumab is weergegeven in tabel 8. De subcutane toediening en de lagere toedieningsfrequentie zorgen voor een aanzienlijk groter gebruiksgemak. In de EmiPref vragenlijst verkoos 97,8% (45 van de 46) van de patiënten emicizumab boven factor VIII. De belangrijkste redenen hiervoor waren de andere toedieningsweg en de lagere frequentie. <sup>[1]</sup> Beide behandelingen kunnen na een training doorgaans thuis plaatsvinden, maar voor factor VIII geldt dit niet altijd. Bij kinderen is bovendien vaak een plaatsing van een CVAD nodig.

Tabel 8: Gebruiksgemak van emicizumab vergeleken met factor VIII

	<i>profylaxe met emicizumab</i>	<i>profylaxe met factor VIII</i>
Toedieningswijze	subcutaan	intraveneus
Toedieningsfrequentie	1x/week, 1x/2 weken of 1x/4 weken (op basis van de voorkeur van de arts en/of patiënt)	elke 2-3 dagen bij kortwerkende producten of elke 3-5 dagen bij langwerkende producten



## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

Op basis van een intra-patiënt vergelijking en een netwerk meta-analyse (NMA) laat emicizumab een statistisch significante reductie zien in het geschatte jaarlijks aantal bloedingen (ABR) ten opzichte van profylaxe met factor VIII bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers (respectievelijke rate ratio 0,32 [95% BI 0,20-0,51] en 0,36 [95% BI 0,13-0,95]). Dit verschil is mogelijk klinisch relevant. Absoluut gezien nam het percentage patiënten dat het behandeldoel haalde en het percentage patiënten zonder bloedingen in de intra-patiënt vergelijking toe op emicizumab profylaxe (respectievelijk van 73% naar 92% en van 40% naar 54%).

Er zijn echter kanttekeningen te plaatsen bij deze mogelijk grotere effectiviteit van emicizumab. Het vertrouwen in het geschatte behandeldeffect in zowel de intra-patiënt vergelijking als de NMA is laag. Bij de intra-patiënt vergelijking is dit door toedoen van het gebrek aan een direct vergelijkende, gerandomiseerde studie terwijl dit bij de NMA komt door indirect bewijs bij een van de factor VIII studies (te lage toedieningsfrequentie van factor VIII) en onnauwkeurigheid door de beperkte groepsgrootte van de emicizumab studie.

Ondersteunend bewijs laat echter zien dat emicizumab een effectieve profylaxe is met een gemiddelde ABR van 1,5 bij patiënten zonder remmers (n=119) en een gemiddelde ABR die varieert van 0,3 tot 5,6 bij patiënten met remmers (n=219). Patiënten zonder remmers en met remmers kunnen in het kader van de effectiviteit van emicizumab als één populatie worden gezien. De gevonden range komt overeen met de studies van factor VIII profylaxe, die een ABR van 1,6 tot 6 laten zien.

Op basis van bovenstaande overwegingen hebben we er voldoende vertrouwen in dat emicizumab ten minste even effectief is als factor VIII als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII.

Ernstige ongunstige effecten waren bij patiënten zonder remmers allen niet gerelateerd aan de behandeling met emicizumab. Er waren geen stakers als gevolg van ongunstige effecten. Meerdere stollingstests zijn gestoord tijdens de behandeling met emicizumab. Er heerst nog onzekerheid over het gebruik van emicizumab in de perioperatieve setting, het percentage patiënten dat remmers ontwikkeld tegen factor VIII en de veiligheid op de lange termijn.

Concluderend kan worden gesteld dat profylaxe met subcutaan emicizumab tenminste even effectief is in het voorkomen van bloedingen als profylactische behandeling met intraveneus factor VIII (elke 2-3 dagen) zonder een toename van de ongunstige effecten. De s.c. toediening van emicizumab (1x/week tot 1x/4 weken) heeft een groter gebruiksgemak en kan van voordeel zijn voor patiënten die slecht perifeer te prikken zijn of zelf niet in staat zijn de reguliere intraveneuze profylaxe met factor VIII toe te dienen. De langetermijn ervaring met emicizumab is relatief beperkt, met factor VIII is die ruim.

### 4.2 Eindconclusie

Emicizumab als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.



## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in september 2019 met de volgende zoektermen:

emicizumab OR Hemlibra AND prophylaxis AND hemophilia A





## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Mahlungu, 2018 <sup>[14]</sup>  "HAVEN 3"	Fase III, open-label, gerandomiseerd, multi-centrum onderzoek  Vier armen: Voorafgaand episodisch behandeld factor VIII (arm A t/m C): gerandomiseerd  Voorafgaand profylactisch behandeld met factor VIII (arm D): observationeel  F/U-duur: 24 weken (primaire analyse); mediaan 33,7 weken	N=152  (arm A=36; arm B=35; arm C=18; arm D=63)	Patiënten met ernstige hemofilie A, ≥12 jaar, zonder remmers	Episodisch: gerandomiseerd in 2:2:1 ratio naar emicizumab 1,5 mg/kg/wk (arm A), 3,0 mg/kg/2 wkn (arm B) of geen profylaxe (arm C)  Profylactisch: intra-patiënt vergelijking waarin emicizumab 1.5 mg/kg/wk (arm D) vergeleken wordt met eerdere profylaxe met factor VIII  Alle patiënten kregen voorafgaand aan de onderhoudsbehandeling de eerste 4 weken emicizumab 3,0 kg/mg 1x/week.	Geschatte jaarlijks aantal (behandelde) bloedingen (ABR), spontane bloedingen, gewrichtsbloedingen, doelgewrichtsbloedingen, KvL (Haem-A-QoL, EmiPref), ongunstige effecten  Voor de intra-patiënt vergelijking: totaal aantal behandelde bloedingen, KvL (EmiPref)	48 patiënten uit arm D afkomstig uit NIS.

<p>Niet-interventionele studie (NIS)</p> <p>Cohort C (&gt;12 jaar zonder remmers): Kruse-Jarres, 2019 <sup>[15]</sup></p> <p>Cohort B (&lt;12 jaar met remmers): EPAR emicizumab <sup>[1]</sup></p>	<p>Prospectief, observationeel onderzoek</p> <p>Gestratificeerd naar huidige behandelregime (i.e. episodisch of profylactisch behandeld met factor VIII)</p> <p>F/U-duur: 24 weken (Cohort C).</p>	<p>Cohort C: N=94 (n=49 profylactisch)</p> <p>Cohort B: N=24</p>	<p>Cohort C: patiënten met ernstige hemofilie A, ≥12 jaar, zonder remmers</p> <p>Cohort B: patiënten met hemofilie A, ongeacht ernst, &lt;12 jaar, met remmers</p>	<p>Cohort C: standaardbehandeling met factor VIII</p> <p>Cohort B: standaardbehandeling met BPAs</p>	<p>Cohort C: geschatte jaarlijks aantal (behandelde) bloedingen (ABR), oorzaak, type en locatie van bloeding, type en doel van coagulatie product, ongunstige effecten, KvL</p> <p>Cohort B: geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (ABR)</p>	<p>48 patiënten uit cohort C die profylactisch werden behandeld stroomden door in de HAVEN 3 studie.</p> <p>18 patiënten uit cohort B die profylactisch werden behandeld stroomden door in de HAVEN 2 studie.</p>
<p>Factor VIII studies geïncludeerd in netwerk meta-analyse</p>						

A-LONG <sup>[18]</sup>	<p>Fase 3, open-label, multi-centrum, deels gerandomiseerde studie</p> <p>Voorafgaand profylaxe: stroomt door naar arm 1</p> <p>Voorafgaand episodisch: zelf kiezen voor arm 1 of gerandomiseerd naar arm 2 of 3</p> <p>Drie studiearmen:          Arm 1: factor VIII profylaxe (om 3-5 dagen)          Arm 2: wekelijkse profylaxe          Arm 3: on demand</p>	<p>N=165          Arm 1: n=117          Arm 2: n=24          Arm 3: n=23</p>	<p>Patiënten met ernstige hemofilie A, ≥12 jaar, zonder remmers</p>	<p>Interventie:          Arm 1: factor VIII profylaxe (om 3-5 dagen 25-65 IU/kg)          Arm 2: wekelijkse profylaxe (65 IU/kg)</p> <p>Vergelijkende behandeling: on demand (10-50 IU/kg afhankelijk van ernst doorbraakbloeding)</p>	<p>Primair effectiviteit: ABR arm 1 vs 3          Primair veiligheid: remmer ontwikkeling, ongunstige effecten</p> <p>Secundair: ABR arm 2 vs 3, aantal en dosering factor VIII injecties</p>	
LEOPOLD-II <sup>[19]</sup>	<p>Fase 2/3, open-label, multi-centrum, gerandomiseerde, cross-over studie</p>	<p>N=80          On demand: n=21          Profylaxe 2x/week: n=28          Profylaxe 3x/week: n=31</p>	<p>Patiënten met ernstige hemofilie A, ≥12 jaar, zonder remmers, episodisch behandeld</p>	<p>Interventie:          Profylaxe 2x/week (20-30 IU/kg)          Profylaxe 3x/week (30-40IU/kg)</p> <p>Vergelijkende behandeling:          On demand (dosering afhankelijk van locatie en ernst bloeding)</p>	<p>Primair: ABR          Secundair: ongunstige effecten, remmer ontwikkeling</p>	<p>ABR niet specifiek weergegeven voor behandelde bloedingen.</p>
SPINART <sup>[20]</sup>	<p>Fase 3b/4, open-label, multi-centrum, gerandomiseerde, gecontroleerde, parallel-groep studie</p>	<p>N=84 (1:1 gerandomiseerd)</p>	<p>Patiënten met ernstige hemofilie A, 12-50 jaar, zonder remmers, episodisch behandeld</p>	<p>Interventie:          Profylaxe 3x/week (25-35 IU/kg)</p> <p>Vergelijkende behandeling:          On demand (op klinisch oordeel)</p>	<p>Primair: ABR          Secundair: KvL, ongunstige effecten, remmer ontwikkeling</p>	



## Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie voor analyse*</b>
Levy, 2019	Veiligheidsanalyse in hemofilie A patiënten met remmers (HAVEN 1, 2 en 4)
Shima, 2019	Kleine Japanse studie (HOHOEMI) bij kinderen zonder remmers, maar niet vergeleken met factor VIII profylaxe
Pipe, 2019	Naast patiënten zonder remmers ook patiënten met remmers geïnccludeerd; analyses niet gestratificeerd naar remmerstatus (HAVEN 4)
Oldenburg, 2019	Kwaliteit van leven studie in hemofilie A patiënten met remmers (HAVEN 1)
Kruse-Jarres, 2018	Update van de analyses van HAVEN 1 studie (Oldenburg 2017) in patiënten met remmers
Callaghan, 2017	Het gebruik van BPAs en gerapporteerde TMA/trombotische voorvallen voor en na advies over doseringsaanpassing (HAVEN 1)
Oldenburg, 2017	Fase 3 studie in hemofilie A patiënten met remmers (HAVEN 1)
Shima, 2016	Kleine Japanse open-label, niet-gerandomiseerde studie zonder vergelijking met factor VIII profylaxe

\*De bovenstaande artikelen zijn geëxcludeerd voor de analyse omdat zij niet voldoen aan het inclusie criterium 'zonder remmers' en/of geen vergelijking maken met factor VIII profylaxe. De studies van Pipe (2019) en Oldenburg (2017) zijn echter wel meegenomen als ondersteunend bewijs voor de werkzaamheid van emicizumab.



## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG <sup>[2]</sup>	31 januari 2019	Samenvatting van de productkenmerken emicizumab
EMA / CBG <sup>[1]</sup>	31 januari 2019	European Public Assessment Report (EPAR) emicizumab
NVHB <sup>[3]</sup>	2009	Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen
World Federation of Hemophilia <sup>[5]</sup>	2013	Guidelines for the management for hemophilia





## Bijlage 5: Risk of Bias: studies geïncludeerd in de NMA

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
emicizumab: HAVEN 3 Mahlungu 2018	+	+	-	-	+	+	+
factor VIII: A-LONG Mahlungu 2014	?	?	-	-	+	+	+
factor VIII: LEOPOLD-II Kavakli 2015	+	+	-	-	+	+	+
factor VIII: SPINART Manco-Johnson 2017	+	+	-	-	+	+	+




## Bijlage 6: GRADE evidence profiel


Intra-patiënt vergelijking emicizumab versus routineprofylaxe met factor VIII bij routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Profylaxe met emicizumab	Profylaxe met factor VIII	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Geschatte jaarlijks aantal bloedingen (model-based ABR; follow up: mediaan 33,4 weken in arm D van de HAVEN 3 studie en 30,1 weken in NIS)

1	observationeel <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b,c</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>d,e</sup>	niet ernstig <sup>f,g</sup>	niet gevonden	48	48	<b>Rate ratio 0.32</b> (0.20 tot 0.51)	1.5 (1.0 tot 2.3) in arm D <b>versus</b> 4.8 (3.2 tot 7.1) in NIS  Gemiddeld verschil: -3.3	 LAAG	CRUCIAAL
---	-----------------------------	-----------------------------	--------------	-----------------------------	-----------------------------	---------------	----	----	---	--	---	----------

Percentage patiënten zonder bloedingen (follow up: mediaan 33,1 weken in arm D van de HAVEN 3 studie en 30,1 weken in NIS)

1	observationeel <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b,c</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>d,e</sup>	ernstig <sup>f,h</sup>	niet gevonden	48	48	<b>OR 1.80</b> (0.80 tot 4.06)	54% (n=26) in arm D <b>versus</b> 40% (n=19) in NIS  Absoluut verschil: n=7	 ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	-----------------------------	-----------------------------	--------------	-----------------------------	------------------------	---------------	----	----	-----------------------------------	---	--	----------

Kwaliteit van leven (Haem-A-QoL)

Geen informatie over beschikbaar in de intra-patiënt vergelijking											BELANGRIJK
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------

Ernstige ongunstige effecten (follow up: mediaan 33,1 weken in arm D van de HAVEN 3 studie en 30,1 weken in NIS)

1	Omdat geen van de ernstige ongunstige effecten gerelateerd was aan het geneesmiddel, is deze uitkomstmaat niet beoordeeld met behulp van de GRADE methodiek.	CRUCIAAL
---	--	----------

**Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: mediaan 33,1 weken in arm D van de HAVEN 3 studie en 30,1 weken in NIS)**

1	Omdat er zowel bij emicizumab als bij factor VIII geen stakers waren als gevolg van ongunstige effecten, is deze uitkomstmaat niet beoordeeld met behulp van de GRADE methodiek.	CRUCIAAL
---	--	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; NIS: non-interventional study

**Explanations**

a. Door het gebrek aan een direct vergelijkende, gerandomiseerde studieopzet start het bewijs op laag.

Patiënten wisten dat zij ofwel profylaxe met factor VIII kregen ofwel profylaxe met emicizumab (open-label). Als effectbeoordelaars besloten de patiënten tevens zonder enige vorm van objectivering of zij voor een bloeding wel of geen hemofiemedicatie moesten nemen (=cruciale uitkomstmaat). Hierdoor kunnen mogelijk de resultaten beïnvloed zijn. Omdat blinding moeilijk uitvoerbaar is bij de betreffende indicatie en de kans niet groot wordt geacht dat patiënten bloedingen niet serieus nemen omwille van een nieuw geneesmiddel, waarden wij niet af.

c. Er was sprake van een hogere therapietrouw in de HAVEN 3 studie. Dit is deels te wijten aan verschillen in studieopzet (observatieel vs klinische studie) en onderzoeksprotocol (toediening van emicizumab gedeeltelijk onder supervisie) van de NIS en HAVEN 3 studie. Additionele analyses van de registratiehouder lieten echter geen groot verschil zien in ABR tussen patiënten die meer en minder therapietrouw waren op factor VIII profylaxe.

d. Het is niet duidelijk hoe patiënten voor de NIS studie werden geselecteerd. Dit kan mogelijk leiden tot selectie. Omdat het vertrouwen reeds op laag is ingeschaald, downgraden wij hier echter niet extra voor.

e. Het is niet duidelijk wat de profylactische behandeling met factor VIII volgens 'current standard of care' inhield (i.e. frequentie en dosering) en of dit verschilde tussen de centra/landen. Omdat het vertrouwen reeds op laag is ingeschaald, waarden wij hier niet extra voor af.

f. Er waren slechts 48 patiënten geïncludeerd in de voor-na studie. Het ontbreekt aan een formele powerberekening. De kans is groot dat het gevonden behandelingseffect niet overeenkomt met het werkelijke effect bij de betreffende indicatie (onder- of overschatting). Indien de statistische power zou worden vergroot door het includeren van meer patiënten zou het verschil tussen beide behandelingen dichterbij de daadwerkelijke effect size komen te liggen. Het feit dat het betrouwbaarheidsinterval ondanks het kleine aantal patiënten vrij smal was, kan worden verklaard door de intra-patient studieopzet welke zorgt voor minder interne variabiliteit. Echter, omdat het bewijs reeds op laag is ingesteld door de observationele studieopzet, waarden wij hier niet extra af.

g. Er is geen sprake van onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval niet bijzonder breed is en de default klinische relevantiegrens van 0,75 niet doorkruist.

h. Er is sprake van onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de default klinische relevantiegrens van OR 1,25 doorkruist. Daarom waarden wij met 1 punt af.

Indirecte vergelijking van emicizumab versus factor VIII bij routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII: GRADE evidence profile.

### Annualized bleeding rate (ABR)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	emicizumab profylaxe	factor VIII profylaxe	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Emicizumab profylaxe vs on demand: jaarlijkse aantal geschatte bloedingen (ABR; follow-up: 30-31 weken)</b>												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	1,5 mg/kg QW: 36	18	<b>Rate ratio</b> <b>0,04</b> (0,02 tot 0,08)	<b>1,5</b> (0,9-2,5) <b>versus</b> <b>38,2</b> (22,9 tot 63,8)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
							3 mg/kg Q2W: 35		<b>Rate ratio</b> <b>0,03</b> (0,01 tot 0,08)	<b>1,3</b> (0,8-2,3) <b>versus</b> <b>38,2</b> (22,9 tot 63,8)		
<b>Factor VIII profylaxe vs on demand: jaarlijkse aantal geschatte bloedingen (ABR; follow-up: 28 weken tot 3 jaar)</b>												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet ernstig	niet gevonden	124	86	<b>Gepoolde rate ratio</b> <b>0,10</b> (0,06 tot 0,18)	<b>A-LONG:</b> 7,4 (NR) versus 35,7 (NR) <b>LEOPOLD-II:</b> 4,9 (NR) vs 57,7 (NR) <b>SPINART:</b> 2,07 (NR) vs 34,3 (NR)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
<b>Indirecte vergelijking emicizumab profylaxe vs factor VIII profylaxe: jaarlijkse aantal geschatte bloedingen (ABR; follow-up: 28 weken tot 3 jaar)</b>												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	ernstig <sup>g</sup>	niet gevonden	1,5 mg/kg QW: 36	124	<b>Rate ratio</b> <b>0,36</b> (0,13 tot 0,95)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
							3 mg/kg Q2W: 35		<b>Rate ratio</b> <b>0,31</b> (0,11 tot 0,84)	-		

CI: Confidence interval; QW: Wekelijks; Q2W: Elke 2 weken.

### Explanations

- a. De HAVEN 3 studie is niet geblindeerd en patiënten gaven zelf het aantal bloedingen behandeld met factor VIII door. Omdat blinding moeilijk uitvoerbaar is bij de betreffende indicatie en de kans niet groot wordt geacht dat patiënten bloedingen niet serieus nemen omwille van een nieuw geneesmiddel, waarden wij niet af.
- b. Er is geen sprake van incoherentie omdat het model alleen bestaat uit een indirecte vergelijking en geen directe vergelijking tussen emicizumab profylaxe en factor VIII profylaxe.
- c. Er zijn weinig patiënten geïncludeerd in de 3 armen. De kans is daardoor groot dat het gevonden behandel-effect niet overeenkomt met het werkelijke effect bij de betreffende indicatie (onder- of overschatting). Indien de statistische power zou worden vergroot door het includeren van meer patiënten zou het verschil tussen beide behandelingen dichterbij de daadwerkelijke effect size komen te liggen. We waarden daarom af voor onnauwkeurigheid, ondanks de smalle betrouwbaarheidsintervallen.
- d. Ondanks dat de factor VIII studies niet geblindeerd waren, achten we de vertekening van het effect niet groot doordat er alleen sprake was van een ander behandelregime.
- e. Heterogeniteit tussen de factor VIII studies was hoog (98%). Dit komt doordat de betrouwbaarheidsintervallen allemaal niet overlappen. De ABR van de afzonderlijke studies (A-LONG: 0,21 [0,17-0,26]; LEOPOLD-II: 0,09 [0,08-0,10]; SPINART: 0,06 [0,05-0,07]) laten echter een aanzienlijk groot effect met smalle betrouwbaarheidsintervallen in dezelfde richting, waardoor wij niet voor heterogeniteit afwaarden.
- f. Intransitiviteit: in de LEOPOLD-II studie is het totaal aantal bloedingen gebruikt in plaats van het aantal behandelde bloedingen zoals bij emicizumab. Dit kan mogelijk het aantal bloedingen op factor VIII profylaxe overschatten. Omdat exclusie van deze studie in een sensitiviteitsanalyse de resultaten niet wezenlijk veranderde, waarden wij hier niet voor af. Wel is in de A-LONG studie de frequentie van factor VIII profylaxe te laag (1x per week). Dit is niet conform de standaardbehandeling en uit zich in meer bloedingen en een onderschatting van het behandel-effect van factor VIII t.o.v. als dit wel 2/3x week zou worden toegediend. Dit wordt bevestigd door een 3<sup>e</sup> studiearm uit de A-LONG studie waarin factor VIII wel in de juiste frequentie werd toegediend. De ABR in deze arm was substantieel lager: ABR 2,9 (95%BI 2,3-3,7). Deze arm was echter niet meegenomen in de NMA omdat er geen sprake was van randomisatie. Voor de te lage toedieningsfrequentie waarden wij af voor indirect bewijs.
- g. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van rate ratio (RR) 0,75. Echter, omdat we in het voorliggende rapport willen toetsen of emicizumab profylaxe ten minste gelijkwaardig is aan factor VIII profylaxe, hetgeen uitgaat van een default klinische relevantiegrens van RR 1,25 of minder (non-inferioriteit), vinden we het niet valide om af te waarden voor onnauwkeurigheid.

Bijlage 7: Individuele verschillen in behandelde bloedingen tussen emicizumab profylaxe versus eerdere profylaxe met factor VIII

Center/ Patient ID	ARM-C NIS (FVIII prophylaxis)			ARM-D HAVEN-3			Delta ABR treated bleeds
	Efficacy Period Duration (Days)	# Treated Bleeds	ABR Treated Bleeds	Efficacy Period Duration (Days)	# Treated Bleeds	ABR Treated Bleeds	
	191	8	15,3	243	0	0	-15,3
	204	2	3,58	284	0	0	-3,6
	204	1	1,79	281	0	0	-1,8
	221	0	0	267	1	1,37	1,4
	281	0	0	204	0	0	0,0
	274	8	10,66	204	1	1,79	-8,9
	218	10	16,75	340	0	0	-16,8
	204	12	21,49	249	0	0	-21,5
	206	0	0	248	0	0	0,0
	206	4	7,09	248	1	1,47	-5,6
	238	0	0	193	1	1,89	1,9
	184	5	9,93	168	4	8,7	-1,2
	179	4	8,16	334	1	1,09	-7,1
	188	1	1,94	168	2	4,35	2,4
	196	1	1,86	331	0	0	-1,9
	247	0	0	256	0	0	0,0
	268	2	2,73	256	1	1,43	-1,3
	279	3	3,93	253	4	5,77	1,8
	267	1	1,37	235	0	0	-1,4
	316	0	0	169	2	4,32	4,3
	311	0	0	192	0	0	0,0
	295	3	3,71	171	0	0	-3,7
	280	3	3,91	185	0	0	-3,9
	287	7	8,91	178	1	2,05	-6,9
	173	0	0	175	3	6,26	6,3
	172	2	4,25	284	0	0	-4,3
	175	0	0	284	0	0	0,0
	250	8	11,69	193	2	3,78	-7,9
	269	0	0	178	2	4,1	4,1
	176	0	0	243	0	0	0,0
	211	0	0	234	1	1,56	1,6
	258	0	0	229	0	0	0,0
	197	0	0	318	2	2,3	2,3
	210	1	1,74	241	0	0	-1,7
	250	7	10,23	201	0	0	-10,2

Center/ Patient ID	ARM-C NIS (FVIII prophylaxis)			ARM-D HAVEN-3			Delta ABR treated bleeds
	Efficacy Period Duration (Days)	# Treated Bleeds	ABR Treated Bleeds	Efficacy Period Duration (Days)	# Treated Bleeds	ABR Treated Bleeds	
	177	1	2,06	263	0	0	-2,1
	204	0	0	236	1	1,55	1,6
	223	0	0	236	0	0	0,0
	265	1	1,38	212	0	0	-1,4
	171	1	2,14	169	1	2,16	0,0
	206	1	1,77	303	1	1,21	-0,6
	209	14	24,47	141	4	10,36	-14,1
	213	0	0	291	0	0	0,0
	206	2	3,55	241	0	0	-3,6
	211	12	20,77	241	5	7,58	-13,2
	212	12	20,67	236	0	0	-20,7
	35	0	0	173	0	0	0,0
	37	0	0	172	1	2,12	2,1



## Literatuur

1. EPAR emicizumab (Hemlibra®). 2019.
2. SmPC emicizumab (Hemlibra®). 2019.
3. Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB). Richtlijn Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. 2009.
4. Loomans J, Lock J, Peters M, et al. Hemofilie. 2014.
5. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. 2012.
6. Nederlandse Vereniging voor Hemofilie-Patiënten (NVHP). Zeer zeldzame erfelijke stollingsafwijkingen. 2007.
7. Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB). Plaatsbepaling emicizumab. Februari 2019.
8. Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patienten. Zienswijze NVHP op emicizumab. 2019.
9. Hassan S, Fijnvandraat K, van der Bom J, et al. Preventing or eradicating factor VIII antibody formation in patients with hemophilia A: what can we learn from other disorders? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2018; 44: 531-43.
10. Rocino A, Franchini M and Coppola A. Treatment and Prevention of Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors to Factor VIII/IX. *J Clin Med* 2017; 6.
11. Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European Study on Orthopaedic Status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 606-12.
12. CHMP. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2018.
13. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia* 2015; 21: 578-84.
14. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *New England Journal of Medicine* 2018; 379: 811-22.
15. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia* 2019; 25: 213-20.
16. Reyes A, Revil C, Niggli M, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin* 2019: 1-9.
17. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1935-9.
18. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123: 317-25.
19. Kavakli K, Yang R, Rusen L, et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost* 2015; 13: 360-9.
20. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1119-27.
21. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *Bmj* 2014; 349: g5630.

22. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 809-18.
23. Young G, Liesner R, Chang TY, et al. A multicenter, open-label, phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019.
24. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e295-e305.
25. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* 2019.
26. Ragni MV. Mimicking Factor VIII to Manage the Factor VIII-Deficient State. *New England Journal of Medicine* 2018; 379: 880-2.



Budget impact analyse van emicizumab  
(Hemlibra®) als routineprofylaxe van  
bloedingen bij patiënten met ernstige  
hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum 11 november 2019  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2019014769
Volgnummer	2019028762
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	F. Coerts en T. Vrinzen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed & Immunologie
Fabrikant	Roche



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Geregistreerde indicatie—5
- Aandoening—5
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

#### **2 Uitgangspunten—7**

- 2.1 Aantal patiënten—7
- 2.2 Substitutie—9
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—9
- 2.4 Aannames—12

#### **3 Budget impact analyse—13**

#### **4 Conclusie—15**

#### **5 Referenties—17**





## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie, FVIII < 1%) zonder remmers tegen FVIII.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor een therapeutische gelijke/meerwaarde is vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

### 1.1 Geregistreerde indicatie

Emicizumab (Hemlibra®) is geïndiceerd voor de routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met:

- hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) met remmers tegen factor VIII (FVIII).
- ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie, FVIII < 1%) zonder remmers tegen factor VIII.<sup>1</sup>

Emicizumab (Hemlibra®) kan bij alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

Emicizumab (Hemlibra®) is voor de indicatie ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie, FVIII < 1%) zonder remmers tegen FVIII op 12 maart 2019 in de sluis geplaatst vanwege de mogelijk grote financiële risico's die door reguliere opname in het pakket kunnen ontstaan. Deze budget impact analyse heeft daarom alleen betrekking op deze indicatie.

### *Aandoening*

Hemofilie A is een zeldzame, recessief erfelijke, X-gebonden stoornis van de bloedstolling (hemostase) als gevolg van de afwezigheid of deficiëntie van stollingsfactor VIII. Tijdens het bloedstollingsproces kan, door het (gedeeltelijk) ontbreken van FVIII, fibrinogeen onvoldoende worden omgezet in fibrine met als gevolg een niet stevig genoeg bloedstolsel en een verlengde bloedingstijd.<sup>2</sup>

Door het X-gebonden overervingspatroon treft hemofilie A vrijwel uitsluitend mannen. Vrouwen die draagster zijn kunnen ook een verlaagd stollingsfactorgehalte hebben, hetgeen over het algemeen mild van aard is. In 70% van de gevallen is bekend dat de moeder draagster is van een gemuteerd FVIII-gen en wordt de diagnose kort na de geboorte gesteld. In de overige gevallen is er sprake van een spontane mutatie of onwetendheid over het dragerschap van de moeder. De diagnose hemofilie A zal dan worden gesteld op grond van de verhoogde bloedingsneiging van het kind.<sup>3</sup>

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Er is momenteel geen curatieve behandeling beschikbaar voor hemofilie. De standaardbehandeling van patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII bestaat uit routineprofylaxe (substitutie) met FVIII-producten (intraveneus toegediend).<sup>2-4</sup> Het doel van de profylaxe is het handhaven van een zekere dalspiegel (> 0,01 IE/mL) om daarmee bloedingen te vermijden. Bloedingen zijn nauw gerelateerd aan gewrichts- en/of spierschade, hetgeen op de lange

termijn kan zorgen voor immobiliteit, pijn en een verminderde kwaliteit van leven.

Voor de behandeling van hemofilie A staan er twee soorten producten ter beschikking: stollingsfactorproducten die bereid zijn uit menselijk bloedplasma (plasmaproducten) en producten die met recombinant-DNA-technieken zijn vervaardigd (recombinantfactor-VIII). In Nederland hebben recombinant FVIII-producten de voorkeur.<sup>2</sup> Tevens kan er onderscheid gemaakt worden tussen kortwerkende en langwerkende recombinant FVIII producten. De toedieningsfrequentie voor kortwerkende producten is om de 2-3 dagen en voor langwerkende producten om de 3-5 dagen. FVIII producten worden met betrekking tot effectiviteit en veiligheid als onderling uitwisselbaar beschouwd.<sup>2</sup>

Volgens de Nederlandse richtlijn ligt de gemiddelde startleeftijd met profylaxe in Nederland rond de 12-24 maanden.<sup>2</sup> Kinderen met ernstige hemofilie starten met profylactische behandeling met FVIII na de eerste ernstige (gewrichts)bloeding (primaire profylaxe). Over het algemeen is de profylactische behandeling met FVIII levenslang. In de praktijk blijkt echter dat ondanks de effectiviteit van profylaxe met FVIII een deel van patiënten met ernstige hemofilie A toch *on demand* wordt behandeld met FVIII. Redenen hiervoor kunnen zijn: zware belasting, ontwikkeling van remmers, en het voorkomen van frequente bloedingen. Na behandeling met primaire profylaxe gedurende de periode van groei lijkt het bij 25-35% van de volwassen patiënten mogelijk om met de profylaxe te stoppen of over te stappen naar een *on demand behandeling*.<sup>2,3</sup> Welk percentage in de praktijk daadwerkelijk stopt of afbouwt is echter niet bekend.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Recente cijfers over de prevalentie en incidentie van hemofilie in Nederland zijn niet beschikbaar. De laatste versie van de 'Hemophilia in the Netherlands 5' (HiN5) studie dateert uit 2004.<sup>5</sup> Een update van deze studie, HiN6 (die loopt van 2016 tot 2019), wordt verwacht in 2020. Omdat de HiN5 data nogal gedateerd zijn, maakt het Zorginstituut voor deze budget impact analyse daarom gebruik van inschattingen gedaan door de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB).<sup>6,7</sup>

#### *Prevalentie*

De Nederlandse richtlijn beschrijft dat hemofilie vrijwel uitsluitend mannen treft, met ongeveer 1600 hemofilie patiënten in 2009.<sup>2</sup> Dit komt neer op een prevalentie van 1 op de 5000 mannen, en geeft een prevalentie groep van ongeveer 1700 hemofilie patiënten in Nederland in 2018. Van deze prevalentie groep heeft ongeveer 85% (n=1450) hemofilie A.<sup>2,5</sup> Er is weinig informatie beschikbaar over hoeveel patiënten binnen de hemofilie A groep *ernstige* hemofilie A hebben (FVIII <1%). Het Zorginstituut gaat derhalve uit van de aantallen zoals geïndiceerd door de NVHB. Zij schatten het aantal huidige patiënten met ernstige hemofilie A in Nederland op 750.<sup>6,7</sup> Dit komt neer op 51% van de hemofilie A patiënten. Binnen deze groep van patiënten met ernstige hemofilie A wordt er nog onderscheid gemaakt tussen patiënten met remmers tegen FVIII en patiënten zonder remmers tegen FVIII. De beroepsgroep schat het aantal patiënten met ernstige hemofilie A met remmers tegen FVIII op 30.<sup>6,7</sup> Dit zou dan leiden tot 720 prevalentie patiënten zonder remmers tegen FVIII die in aanmerking zouden komen voor behandeling met emicizumab. Dit komt overeen met het aantal ernstige hemofilie patiënten zoals beschreven in de jaarrapportage van het Nederlandse hemofilie register (HemoNED).<sup>8</sup> Verwacht wordt dat de prevalentie patiënten populatie stabiel blijft.

#### *Incidentie*

Incidentie is in deze budget impact analyse niet meegenomen, er is aangenomen dat het aantal incidentie patiënten gelijk is aan het aantal patiënten dat sterft. Daardoor blijven de patiënt aantallen stabiel gedurende de drie jaar van de budget impact analyse.

#### *Marktpenetratie*

De NVHB schat het realistische aantal patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen FVIII dat gebruik zal gaan maken van emicizumab in de komende 3 jaar op 350 (Tabel 1).<sup>6,7</sup> In een scenario dat emicizumab de voorkeursbehandeling wordt is het totale aantal patiënten dat in aanmerking komt voor emicizumab in de komende 3 jaar geschat op 720 (Tabel 2).<sup>6,7</sup> In beide scenario's is er onzekerheid over het aantal patiënten dat *on-demand* of profylactisch behandeld wordt.

Emicizumab heeft een verhoogd gebruiksgemak ten opzichte van FVIII producten. Om deze reden is een redelijk snelle marktpenetratie te verwachten. Het Zorginstituut gaat uit van een oplopende marktpenetratie van 30%, 60% en 100% in de eerste drie jaar nadat emicizumab is toegelaten tot de markt. In het bepalen van het jaarlijkse totale aantal patiënten dat in aanmerking komt voor emicizumab is er onderscheid gemaakt tussen startende patiënten en patiënten in onderhoud. Patiënten komen in de onderhoudsfase een jaar na start van de behandeling. Dit onderscheid is gemaakt vanwege een oplaaddosering in het startjaar met

emicizumab waardoor de kosten verschillen met opvolgende jaren.

Emicizumab kan voor alle leeftijdsgroepen worden gebruikt. Op basis van gegevens uit de HiN5 studie, zijn de patiënten verdeeld over drie leeftijdscategorieën, namelijk 39% kind (0-16 jaar), 14% adolescent (17-25 jaar) en 47% volwassene (>25 jaar).<sup>5</sup>

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met ernstige Hemofilie A zonder remmers tegen FVIII dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met emicizumab, scenario 1**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<b>Marktpenetratie</b>	<b>30%</b>	<b>60%</b>	<b>100%</b>
<b>Scenario 1: realistisch patiënten aantal (n=350)</b>			
<i>Startende patiënten (prevalent)</i>			
Kind (39%)	41 (350*0,39*0,3)	41 (350*0,39*0,6-41)	55 (350*0,39*1-41-41)
Adolescent (14%)	15 (350*0,14*0,3)	14 (350*0,14*0,6-15)	20 (350*0,14*1-15-14)
Volwassene (47%)	49 (350*0,47*0,3)	50 (350*0,47*0,6-49)	66 (350*0,47*1-49-50)
<b>Totaal aantal startende patiënten</b>	<b>105</b>	<b>105</b>	<b>141</b>
<i>Patiënten in onderhoud</i>			
Kind	0	41	90 (41+49)
Adolescent	0	15	29 (15+14)
Volwassene	0	49	99 (49+50)
<b>Aantal patiënten in onderhoud</b>	<b>0</b>	<b>105</b>	<b>218</b>

**Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met ernstige Hemofilie A zonder remmers tegen FVIII dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met emicizumab, scenario 2**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<b>Marktpenetratie</b>	<b>30%</b>	<b>60%</b>	<b>100%</b>
<b>Scenario 2: maximum patiënten aantal (n=720)</b>			
<i>Startende patiënten (prevalent)</i>			
Kind (39%)	84 (720*0,39*0,3)	84 (720*0,39*0,6-84)	113 (720*0,39*1-84-84)
Adolescent (14%)	30 (720*0,14*0,3)	30 (720*0,14*0,6-30)	41 (720*0,14*1-30-30)
Volwassene (47%)	102 (720*0,47*0,3)	101 (720*0,47*0,6-102)	135 (720*0,47*1-102-101)
<b>Aantal startende patiënten</b>	<b>216</b>	<b>215</b>	<b>289</b>
<i>Patiënten in onderhoud</i>			
Kind	0	84	176 (84+92)
Adolescent	0	30	60 (30+30)
Volwassene	0	102	203 (102+101)
<b>Aantal patiënten in onderhoud</b>	<b>0</b>	<b>216</b>	<b>439</b>

Off-label gebruik

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat emicizumab breder zal worden ingezet dan waarvoor het geregistreerd is.

## 2.2 Substitutie

De standaardbehandeling van patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII bestaat uit routineprofylaxe met factor VIII-producten (intraveneus toegediend).<sup>2-4</sup> Met subcutane toedieningswijze en een lagere toedieningsfrequentie zal emicizumab de standaardbehandeling met FVIII-producten in zijn geheel kunnen vervangen.

Momenteel worden vier (kortwerkende) recombinante FVIII producten (Refacto AF, NovoEight, Kogenate en Nuwiq) gezamenlijk ingekocht door zes van de negen hemofiliebehandelcentra in Nederland.<sup>10</sup> Deze producten worden als preferent beschouwd en worden door het merendeel van de hemofilie patiënten gebruikt. Het Zorginstituut rekent daarom in deze budget impact analyse met een gemiddeld substitutiebedrag gebaseerd op deze vier preferente recombinante FVIII producten.

Tevens zou het gebruik van emicizumab voor de behandeling van patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen FVIII de ontwikkeling van remmers kunnen voorkomen.<sup>11</sup> Dit zou betekenen dat immuuntolerantieinductie (ITI) therapie voor patiënten die emicizumab gebruiken niet meer nodig zal zijn. Echter, er is nog veel onduidelijk rondom ITI en het gebruik van emicizumab.<sup>7</sup> De kosten van ITI behandeling zijn derhalve niet meegenomen in deze budget impact analyse.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### *Emicizumab*

De aanbevolen dosering van emicizumab is een wekelijkse oplaaddosering van 3 mg/kg in de eerste vier weken gevolgd door een onderhoudsdosering van wekelijks 1,5 mg/kg, tweewekelijks 3 mg/kg of vierwekelijks 6 mg/kg.<sup>1</sup>

Emicizumab is beschikbaar in verschillende verpakkingsgrootten. Tabel 3 geeft een overzicht van de apotheekinkooprijzen van emicizumab per verpakkingsgrootte.

**Tabel 3: Apotheekinkooprijzen emicizumab (Z-index juli 2019)**

<b>Verpakking</b>	<b>AIP</b>
HEMLIBRA VIALS 30MG SC	€2.271
HEMLIBRA VIALS 60MG SC	€4.543
HEMLIBRA VIALS 105MG SC	€7.950
HEMLIBRA VIALS 150MG SC	€11.357

Het Zorginstituut gaat er in de budget impact analyse van uit dat patiënten in gelijke verhouding gebruik zullen maken van de wekelijkse (33%), tweewekelijkse (33%), en vier-wekelijkse (33%) onderhoudsdosering met emicizumab. Het totale aantal behandelingen voor de patiëntengroep met een wekelijkse onderhoudsbehandeling komt daarmee op 52 per jaar. Voor de groep met tweewekelijkse onderhoudsbehandeling is het totale aantal behandelingen in het startjaar 28 en in ieder daaropvolgend jaar 26. Voor de vier-wekelijkse groep zijn dit er 16 in het startjaar en 13 in ieder daaropvolgend jaar. Dit is echter een schatting en kan in de werkelijkheid afwijken. Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. In de praktijk zou de therapietrouw lager kunnen uitvallen.

De benodigde dosering van emicizumab is afhankelijk van gewicht, en zowel kinderen als volwassenen komen in aanmerking voor behandeling met emicizumab.<sup>1</sup> Het gewicht van de deelnemers in de HiN5 studie was niet beschikbaar, daarom wordt het gemiddelde gewicht voor kinderen (31,69 kg) en adolescenten (74,11 kg) berekend aan de hand van het groeidiagram voor jongens van TNO.<sup>12</sup> Het gemiddelde gewicht van volwassenen (84 kg) is gebaseerd op het opgegeven gewicht, beschikbaar via het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).<sup>13</sup>

De NVHB geeft aan dat in de praktijk patiënten gedoseerd worden op basis van individueel gewicht. Echter, het Zorginstituut ziet geen andere mogelijkheid voor deze budget impact analyse dan het rekenen met een gemiddeld gewicht voor het vaststellen van de dosering. Mogelijk resulteert dit in een overschatting van de dosering en de daarbij behorende kosten.

Tabel 4 geeft een overzicht van de kosten van emicizumab per toediening per leeftijdscategorie en toedieningsfrequentie. Tabel 5 geeft een overzicht van de totale kosten per patiënt per jaar voor emicizumab.

**Tabel 4: Benodigde mg, verpakking per toediening emicizumab voor oplaad en onderhoudsdosering (verdeeld in leeftijdscategorie en toedieningsfrequentie).**

Leeftijdscategorie	Emicizumab per toediening	Aantal verpakkingen	Kosten per toediening
Oplaaddosering (3 mg/kg per week)			
Kind	95 mg	1 van 105 mg	€7.950
Adolescent	222 mg	1 van 105 mg, 2 van 60 mg	€17.036
Volwassene	252 mg	1 van 150 mg, 1 van 105 mg	€19.307
Onderhoudsdosering (1,5 mg/kg per week)			
Kind	48 mg	1 van 60 mg	€4.543
Adolescent	111 mg	2 van 60 mg	€9.086
Volwassene	126 mg	1 van 105 mg, 1 van 30 mg	€10.221
Onderhoudsdosering (3,0 mg/kg per 2 weken)			
Kind	95 mg	1 van 105 mg	€7.950
Adolescent	222 mg	1 van 105 mg, 2 van 60 mg	€17.036
Volwassene	252 mg	1 van 150 mg, 1 van 105 mg	€19.307
Onderhoudsdosering (6 mg/kg per 4 weken)			
Kind	190 mg	1 van 105 mg, 1 van 60 mg, 1 van 30 mg	€14.764
Adolescent	445 mg	3 van 150 mg	€34.071
Volwassene	504 mg	3 van 150 mg, 1 van 60 mg	€38.614

**Tabel 5: Kosten per patiënt per jaar emicizumab**

	Kind	Adolescent	Volwassene
<i>Startjaar</i>			
Kosten oplaaddosering	€31.800 (7.950*4)	€68.144 (17.036*4)	€77.228 (19.307*4)
Kosten onderhoud			
Wekelijks (33%)	€218.064 (4.543*48)	€436.128 (9.086*48)	€490.608 (10.221*48)
Tweewekelijks (33%)	€190.800 (7.950*24)	€408.864 (17.036*24)	€463.368 (19.307*24)
Vier-wekelijks (33%)	€177.168	€408.852	€463.368

	(14.764*12)	(34.071*12)	(38.614*12)
<b>Totale kosten startjaar</b>	<b>€227.144</b>	<b>€486.092</b>	<b>€549.676</b>
<i>Onderhoudsjaar</i>			
Wekelijks (33%)	€236.236 (4.543*52)	€472.472 (9.086*52)	€531.492 (10.221*52)
Tweewekelijks (33%)	€206.700 (7.950*26)	€442.936 (17.036*26)	€501.982 (19.307*26)
Vier-wekelijks (33%)	€191.932 (14.764*13)	€442.923 (34.071*13)	€501.982 (38.614*13)
<b>Totale kosten onderhoudsjaar</b>	<b>€211.623</b>	<b>€452.777</b>	<b>€511.819</b>

#### Recombinante FVIII producten

Er zijn meerdere recombinante FVIII producten beschikbaar in Nederland in verschillende verpakkingsgroottes. Sinds 2017 worden de vier preferente FVIII producten (Refacto AF, NovoEight, Kogenate en Nuwiq) gezamenlijk ingekocht door zes van de negen hemofiliebehandelcentra in Nederland.<sup>10</sup> De Nederlandse Vereniging van Hemofilie Patiënten (NVHP) heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat het resultaat van deze centrale inkoop wordt geschat op een prijsreductie van ~60%. Dit percentage is echter onzeker en wordt derhalve niet meegenomen in deze budget impact analyse.

Tabel 6 geeft een overzicht van de apotheekinkoopprijs van de vier preferente FVIII producten per verpakkingsgrootte.

**Tabel 6: Apotheekinkooprijzen FVIII (Z-index juli 2019)**

Verpakkings-grootte	Kogenate € per verpakking	NovoEight € per verpakking	Nuwiq € per verpakking	ReFacto AF € per verpakking	Gemiddelde € per verpakking
250IE	€239	€239	€238	€235	€238
500IE	€477	€477	€475	€470	€475
1000IE	€954	€954	€950	€940	€950
1500IE	Nb	€1.431	Nb	Nb	€1.431
2000IE	€1.908	€1.908	€1.900	€1880	€1.899
2500IE	Nb	Nb	€2.375	Nb	€2.375
3000IE	Nb	€2.862	€2.850	Nb	€2.856
4000IE	Nb	Nb	€3.800	Nb	€3.800

De Nederlandse richtlijn adviseert een dosering van 25-40 IE/kg FVIII.<sup>2</sup> Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over de gebruikte dosering van FVIII in Nederland, rekent het Zorginstituut met een gemiddelde dosering van 30 IE/kg. De toedieningsfrequentie is driemaal per week of om de dag.<sup>2</sup> Het Zorginstituut neemt voor deze budget impact analyse aan dat 50% van de patiënten driemaal per week FVIII krijgt toegediend en 50% om de dag. FVIII wordt intraveneus toegediend en dient chronisch gebruikt te worden. In een studie van Kruse-Jarres et al. is gekeken naar de therapietrouw onder patiënten die FVIII profylaxe ontvangen.<sup>14</sup> Hier is gevonden dat 53,3% van de patiënten een hoge therapietrouw hadden (>80%) aan de voorgeschreven dosis en toedieningsfrequentie. Het is mogelijk dat dit percentage lager uitvalt omdat in het begin van de studie een inclusie criteria was dat alleen patiënten met een hoge exposure aan FVIII werden toegelaten, later is dit criteria vervallen. Ondanks deze studie gaat het Zorginstituut uit van 100% therapietrouw. Deze keuze is gemaakt omdat het percentage is gebaseerd op een groep van 45 patiënten en niet is bepaald in de Nederlandse populatie. Verder is het onduidelijk wat er gebeurt met de medicatie die de patiënt niet gebruikt. Als deze

wordt weggegooid of opgespaard is er geen effect op de kosten, alleen in het geval dat de patiënt als gevolg van verminderde therapietrouw minder medicatie gebruikt zullen er lagere kosten zijn, maar dit is onbekend. Ook is het onbekend wat de therapietrouw zal zijn van emicizumab in de praktijk, hierdoor is het onmogelijk om een correcte vergelijking te maken tussen de middelen. De beste optie voor deze budget impact analyse is dan uitgaan van 100% therapietrouw in beide armen.

Het totale aantal behandelingen voor recombinante FVIII producten komt dan neer op  $((3 \cdot 52 \cdot 0,5) + (365/2 \cdot 0,5))$  169,25 per patiënt per jaar. Tabel 7 geeft een overzicht van de totale kosten per patiënt per jaar voor de FVIII producten.

**Tabel 7: Kosten per patiënt per jaar verdeeld over leeftijdscategorieën**

Categorie	FVIII per toediening	Aantal verpakkingen	Kosten per toediening	Jaarlijkse kosten
Kind	951IE	1 van 1.000IE	€950	€160.788
Adolescent	2.223IE	1 van 2.000IE, 1 van 250IE	€2.137	€361.687
Volwassene	2.520IE	1 van 2.500IE, 1 van 250IE	€2.613	€442.250

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 87% van de hemofilie patiënten heeft hemofilie A
- Er zijn 750 patiënten met ernstige hemofilie A (FVIII < 1%) in Nederland
- Van de 750 ernstige hemofilie patiënten hebben er 720 geen remmers voor FVIII
- Van de ernstig hemofilie A patiënten is 39% kind, 14% adolescent en 47% volwassen
- In een realistisch scenario zal emicizumab in de eerste drie jaar na introductie worden ingezet bij 350 patiënten
- In een maximum scenario zal emicizumab in de eerste drie jaar na introductie worden ingezet bij 720 patiënten
- Het aantal incidentie patiënten is gelijk aan het aantal patiënten dat sterft
- De prevalentie van hemofilie A blijft stabiel in de komende jaren
- De marktpenetratie zal het eerste jaar 30% bedragen, het tweede jaar 60% en het derde jaar 100%
- Emicizumab vervangt profylactische behandeling met FVIII producten
- Vier recombinante FVIII producten worden gezien als preferente 'standaard' behandelingen voor ernstige hemofilie A patiënten vanwege centrale inkoop
- Patiënten zullen in gelijke verhouding gebruik maken van de wekelijkse, tweewekelijkse, en vier-wekelijkse onderhoudsdosering met emicizumab
- Het gewicht van ernstige hemofilie A patiënten is gelijk aan dat van de Nederlandse bevolking
- De therapietrouw is 100% in beide armen



### 3 Budget impact analyse

In tabel 8 staat een overzicht van de totale budget impact voor het geschatte realistische patiënten aantal (scenario 1) wanneer emicizumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie ernstige hemofilie A zonder remmers tegen FVIII. In tabel 9 staat een overzicht van de totale budget impact voor het maximale patiënten aantal (scenario 2) wanneer emicizumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie ernstige hemofilie A zonder remmers tegen FVIII. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Afhankelijk van het gekozen scenario zullen de meerkosten van emicizumab voor het farmaciebudget drie jaar na toetreding tot de markt tussen de €26,9 en €55,2 miljoen bedragen. Het gebruik van emicizumab ter substitutie van FVIII producten zou tevens de kosten van ITI behandeling kunnen besparen als blijkt dat emicizumab de ontwikkeling van remmers tegenhoudt.

**Tabel 8: Raming van de totale kosten van de toevoeging van emicizumab aan het behandelarsenaal voor Hemofilie A, scenario 1**

Jaar	Markt-penetratie	Aantal startende patiënten	Aantal patiënten in onderhoudsfase	Totale kosten/jaar emicizumab	Totale kosten/jaar FVIII middelen	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
Jaar 1						
Kind	30%	41	0	€9.312.904	€6.592.308	€2.720.596
Adolescent	30%	15	0	€7.291.380	€5.425.305	€1.866.075
Volwassene	30%	49	0	€26.934.124	€21.670.250	€5.263.874
						<b>€9.850.545</b>
Jaar 2						
Kind	60%	41	41	€17.989.447	€13.184.616	€4.804.831
Adolescent	60%	14	15	€13.596.943	€10.488.923	€3.108.020
Volwassene	60%	50	49	€52.562.931	€43.782.750	€8.780.181
						<b>€16.693.032</b>
Jaar 3						
Kind	100%	55	82	€29.846.006	€22.027.956	€7.818.050
Adolescent	100%	20	29	€22.852.373	€17.722.663	€5.129.710
Volwassene	100%	66	99	€86.948.697	€72.971.250	€13.977.447
						<b>€26.925.207</b>

**Tabel 9: Raming van de totale kosten van de toevoeging van emicizumab aan het behandelarsenaal voor Hemofilie A, scenario 2**

Jaar	Markt-penetratie	Aantal startende patiënten	Aantal patiënten in onderhoud	Totale kosten/jaar emicizumab	Totale kosten/jaar FVIII middelen	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
Jaar 1						
Kind	30%	84	0	€19.080.096	€13.506.192	€5.573.904
Adolescent	30%	30	0	€14.582.760	€10.850.610	€3.732.150
Volwassene	30%	102	0	€56.066.952	€45.109.500	€10.957.452
						<b>€20.263.506</b>
Jaar 2						
Kind	60%	84	84	€36.856.428	€27.012.384	€9.844.044
Adolescent	60%	30	30	€28.166.070	€21.701.220	€6.464.850
Volwassene	60%	101	102	€107.722.814	€89.776.658	€17.946.064
						<b>€34.254.958</b>
Jaar 3						
Kind	100%	113	166	€61.219.936	€45.181.428	€16.038.508
Adolescent	100%	41	60	€47.096.392	€36.530.387	€10.566.005
Volwassene	100%	135	203	€178.105.517	€149.480.500	€28.625.017
						<b>€55.229.530</b>

## 4 Conclusie

Toepassing van emicizumab (Hemlibra®) bij de behandeling van ernstige hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie, FVIII < 1%) zonder remmers tegen factor VIII zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden tussen de €26,9 en €55,2 miljoen in het derde jaar na marktintroductie, afhankelijk van het aantal patiënten dat behandeld gaat worden met emicizumab.

Hierbij zijn er verschillende onzekerheden, zoals het aantal patiënten dat daadwerkelijk behandeld gaat worden met emicizumab. Daarnaast is het op dit moment onduidelijk in welke verhouding de patiënten gebruik zullen maken van de wekelijkse, tweewekelijkse en vier-wekelijkse onderhoudsdosering. Tevens is het nog onduidelijk of emicizumab de ontwikkeling van remmers tegengaat en dus de kosten van een ITI behandeling bespaard kan blijven.

In deze budget impact analyse zijn de effecten van de centrale inkoop van de vier preferente FVIII middelen niet meegenomen. Het resultaat van deze centrale inkoop wordt geschat op ~60% korting. De budget impact zal bij het meenemen van deze korting feitelijk hoger liggen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 28-10-2019.*



## 5 Referenties

- 1 European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics emicizumab (Hemlibra®).
- 2 Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB). Richtlijn Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. 2009 (herziening gestart in 2016).
- 3 Loomans J, Lock J, Peters M, et al. Hemofilie. 2014.
- 4 World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. 2012.
- 5 Plug I, van der Bom JG, Peters M et al. Thirty years of hemophilia in the Netherlands. 1972-2001. Blood. 2004;104(12):3494-500
- 6 Zorginstituut Nederland. Horizonscan Geneesmiddelen emicizumab
- 7 VERTROUWELIJK Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars. Plaatsbepaling emicizumab. Februari 2019.
- 8 Stichting HemoNED. Nederlands Hemofilie Register Jaarrapportage 2018. Maart 2019.
- 9 CBS Statline. Geboorte; kerncijfers: levend geboren jongens 2018.
- 10 Nederlandse Vereniging van Hemofiliepatiënten. Centrale Inkoop Medicijnen. Maart 2017.
- 11 Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. The New England Journal of Medicine. 2018;379(9):811-22
- 12 TNO. Groeidiagram jongens 1-21 jaar.
- 13 CBS Statline. Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981. Gewijzigd op 4 juli 2018.
- 14 Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. Haemophilia. 2019;1-8