



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2023042296

Datum 16 november 2023
Betreft Pakketadvies emicizumab (Hemlibra®)

Zorginstituut Nederland

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. dr. H. Schelleman
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023042296

Geachte heer Kuipers,

Hierbij adviseert Zorginstituut Nederland u over emicizumab (Hemlibra®) bij de profylactische behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII met matig-ernstige ziekte met een ernstig fenotype voor bloedingen. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van emicizumab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat emicizumab bij deze indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Als routineprofylaxe van bloedingen is de waarde van emicizumab gelijk aan die van factor VIII. Het gaat hierbij om een effectief geneesmiddel dat het aantal bloedingen reduceert bij patiënten met hemofilie A met een ernstig fenotype voor bloedingen. Nadeel is alleen dat de behandeling duurder is dan die met de huidige standaardzorg. Het Zorginstituut adviseert u daarom om emicizumab alleen op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs van een profylactische behandeling met emicizumab niet hoger is dan die van een profylactische behandeling met factor VIII. Hierbij is het van belang om te realiseren dat de behandelcentra met de diverse fabrikanten van factor VIII en met de fabrikant van emicizumab grote kortingen hebben afgesproken waardoor de nettoprijs van factor VIII en emicizumab sterk gedaald is. Het Zorginstituut heeft echter signalen van partijen ontvangen dat de prijs van factor VIII nog verder is gedaald na de initiële prijsonderhandeling. Ik adviseer daarom om niet aan te sluiten bij het huidige arrangement voor emicizumab, maar opnieuw decentraal te laten onderhandelen over de prijs voor deze indicatie.

Ik licht hieronder de bevindingen en eindconclusie nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde verzekerde pakket de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut maakt hierbij een weging zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en weegt aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft emicizumab beoordeeld aan de hand van de vier

pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk. In dit kader zijn ook belanghebbende partijen daarover geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland

Datum

16 november 2023

Onze referentie

2023042296

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap en praktijk

Hemofilie A is een zeldzame, recessief erfelijke, X-gebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van de afwezigheid of deficiëntie van stollingsfactor VIII. Op basis van de resterende factor VIII plasmaconcentratie kan hemofilie A worden onderverdeeld in ernstig (resterende factor VIII plasmaconcentratie <1%), matig-ernstig (1-5%) en mild (5-40%). Deze classificatie werd toegepast bij de beslissing of een profylactische behandeling geïndiceerd is. Huidige beleid in Nederland is echter om deze beslissing te baseren op het optreden van een gewrichts- of spierbloeding en de daarbij horende oorzaak.

Bij patiënten met matig-ernstig hemofilie A is de standaardbehandeling routineprofylaxe met stollingsfactor VIII. In de exploratieve HAVEN 6 studie is het effect van emicizumab bepaald bij 37 studiedeelnemers met matig-ernstig hemofilie A die profylactisch werden behandeld met stollingsfactor VIII. Het berekende mediane jaarlijks aantal bloedingen was 1,5 met emicizumab en 2,2 met factor VIII. Kwaliteit van leven leek vergelijkbaar voor en na de start van de behandeling met emicizumab, ondanks het feit dat emicizumab een makkelijkere toedieningswijze en lagere toedieningsfrequentie heeft dan factor VIII. In de studie traden verder geen ernstige ongunstige effecten op die gerelateerd waren aan de behandeling.

In 2020 heeft het Zorginstituut bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers geconcludeerd dat emicizumab profylaxe ten minste even effectief is als factor VIII profylaxe zonder toename van bijwerkingen. Aangezien bij deze populatie ook sprake is van een ernstig fenotype voor bloedingen en dezelfde startcriteria gelden, heeft het Zorginstituut de studiegegevens bij deze indicatie meegewogen bij zijn besluit.

Op basis van alle beschikbare gegevens concludeert het Zorginstituut dat emicizumab bij de profylactische behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII met matig-ernstige ziekte met een ernstig fenotype voor bloedingen een gelijke waarde heeft ten opzichte van factor VIII. Daarmee voldoet emicizumab aan de stand van de wetenschap en praktijk bij deze indicatie.

Budgetimpact

De verwachting is dat circa 63 patiënten met hemofilie A zonder remmers tegen stollingsfactor VIII met matig-ernstige ziekte met een ernstig fenotype voor bloedingen profylactisch behandeld zullen worden met emicizumab in het derde jaar na opname in het pakket. Dit zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op € 3,3 miljoen.

Kosteneffectiviteit

Vanwege de conclusie dat emicizumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

factor VIII, is een kosteneffectiviteitsanalyse niet aan de orde.

Zorginstituut Nederland

Gepast gebruik afspraken

In 2020 hebben de zorgverzekeraars in samenwerking met de expertisecentra een weesgeneesmiddelenarrangement afgesloten voor emicizumab bij ernstige hemofilie A. Conform de afspraken hebben de centra jaarlijks een geaggregeerd rapport opgeleverd over de toepassing van emicizumab in Nederland. Op basis van deze rapportages hebben we voldoende inzichten gekregen om de inzet van dit middel drie jaar na marktintroductie te kunnen evalueren.

Datum

16 november 2023

Onze referentie

2023042296

Evaluatie gepast gebruik emicizumab drie jaar na marktintroductie

In Nederland waren er in Q2 2023 1.447 deelnemers met hemofilie A geregistreerd in het Nederlands Hemofilie Register (HemoNED Register¹). In totaal werden 653 deelnemers profylactische behandeld, waarvan 337 met emicizumab. Van de 337 geregistreerde gebruikers hadden 321 gebruikers (95%) de indicatie ernstige hemofilie A. Bij 35 gebruikers was de aanwezigheid van een remmer de belangrijkste reden om te starten met emicizumab. Op basis van deze gegevens heeft het Zorginstituut berekend dat in het derde jaar na opname in het pakket circa 280 patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers emicizumab gebruiken. In de budgetimpactanalyse uit 2020 was het Zorginstituut ervanuit uitgegaan dat er 350 gebruikers zouden zijn drie jaar na marktintroductie. Op basis van deze gegevens komt het Zorginstituut tot de conclusie dat het middel, conform de verwachtingen, geleidelijk is geïntroduceerd. Daarnaast zijn er geen tekenen dat het middel niet effectief of veilig is. In totaal zijn maar 23 patiënten gestopt met de behandeling, waarvan bij 1 patiënt is vastgelegd dat dit is vanwege bijwerkingen.

In de rapportage van Stichting HemoNed staan geen gegevens over de budgetimpact van emicizumab. Wel heeft de rapportage meer inzichten gegeven in de toediengingsfrequentie (49% van de deelnemers dient 1 keer in de 2 weken emicizumab toe) en dosering (gemiddeld 1,46 mg/kg/week). Voor inzage in de budgetimpact heeft het Zorginstituut gebruikt gemaakt van de voorlopige cijfers in de GIP-databank over de zorgkosten van factor VIII (B02BD02) en emicizumab (B02BX06). De totale budgetimpact van deze middelen lijkt op basis van deze voorlopige cijfers te zijn toegenomen van € 75,35 miljoen in 2019 naar € 102,39 miljoen in 2021, ondanks sterke afname van de budgetimpact van factor VIII na introductie van emicizumab. Mogelijk kan een deel van deze toename verklaard worden doordat de prijskortingen nog niet (volledig) zijn verwerkt in deze voorlopige cijfers. Partijen hebben verder aangegeven dat in de afgelopen jaren de prijs van factor VIII is gedaald.

Op basis van deze informatie is het belangrijk dat voor de indicatie matig-ernstige hemofilie opnieuw decentraal wordt onderhandeld. Het Zorginstituut is daarbij van mening dat emicizumab alleen in het basispakket mag worden opgenomen, mits de nettoprijs van een profylactische behandeling met emicizumab niet hoger is dan die van een profylactische behandeling met factor VIII.

Updaten gepast gebruik afspraken

Voor de betreffende indicatie vindt het Zorginstituut het belangrijk dat de beroepsgroep de startcriteria voor profylactische behandeling beschrijft met een duidelijke definitie wanneer sprake is van een ernstig fenotype voor bloedingen bij patiënten met factor VIII met matig-ernstige ziekte. Het Zorginstituut zal hier contact over opnemen met relevante partijen.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om emicizumab voor de genoemde indicatie op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van factor VIII profylaxe.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland**Datum**

16 november 2023

Onze referentie

2023042296



Farmacotherapeutisch rapport emicizumab
(Hemlibra®) als routineprofylaxe van
bloedingen bij matig-ernstige hemofilie A
zonder remmers met een ernstig fenotype
voor bloedingen

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 10 oktober 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023014408
Volgnummer	2023019682
Contactpersoon	mevr. dr. H. Schelleman, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) HSchelleman@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. F. Diemer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

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 15

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 19

3.4 Ongunstige effecten 24

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 26

3.7 Gebruiksgemak 27

4 Eindbeoordeling 29

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 30

Bijlage 1: Zoekstrategie 31

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 34

Bijlage 4: Baseline tabel 35

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias 39

Bijlage 6: GRADE evidence profiel 40

Bijlage 7: Resultaten HAVEN-studies 42

Literatuur 43

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ABR	Annualized bleeding rate
aPCC	Geactiveerd protrombinecomplex-concentraat
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMQ	Bleed and Medication Questionnaire
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CST	Caverneuze sinustrombose
CVAD	Centraal veneuze katheter
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HiN	Hemofilie in Nederland
HR	Hazard ratio
IE	Internationale eenheid
IQR	Interquartile range
KvL	Kwaliteit van leven
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MRI	Magnetic resonance imaging
NVHB	Nederlandse Vereniging voor Hemofilie Behandelaars
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TMA	Trombomicroangiopathie

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe bij matig-ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII met een ernstig fenotype voor bloedingen. Profylaxe met emicizumab is daarbij vergeleken met profylaxe 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).

Emicizumab is onderzocht in een exploratieve, enkelarmige, open-label studie (HAVEN 6) bij patiënten met matig-ernstige en milde hemofilie A zonder remmers en een klinische indicatie voor profylaxe volgens de onderzoeker/arts. Om de relatieve effectiviteit van emicizumab te beoordelen t.o.v. factor VIII, is gebruik gemaakt van data voor en na de start van de behandeling met emicizumab. Bij 37 patiënten met matig-ernstige en milde hemofilie A zonder remmers resulteert profylactische behandeling in een mediane jaarlijks aantal bloedingen (ABR) van 1,5 (IQR 0,00 – 3,32) met emicizumab ten opzichte van 2,2 (IQR 0,00 – 4,35) met factor VIII. Er zijn geen (gepubliceerde, numerieke) gegevens over het percentage patiënten met nul bloedingen of over kwaliteit van leven. Ongepubliceerde analyses laten zien dat de kwaliteit van leven op factor VIII profylaxe en op emicizumab profylaxe gelijk lijkt te blijven. Hetzelfde lijkt op te gaan voor het percentage patiënten met nul bloedingen. Ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling of stakers als gevolg van ongunstige effecten kwamen in de studie niet voor op profylaxe met emicizumab. Door de studieopzet van de HAVEN 6 studie is het echter niet mogelijk om de relatieve veiligheid van emicizumab te berekenen bij de geïndiceerde populatie.

Voor patiënten met ernstige hemofilie A heeft het Zorginstituut reeds geconcludeerd dat emicizumab ten minste gelijkwaardig is aan profylaxe met factor VIII. Er zijn argumenten om emicizumab in te willen zetten bij patiënten met matig-ernstige hemofilie A zonder remmers. Patiënten die op basis van het resterend factor VIII niveau niet in de categorie ernstige hemofilie vallen, kunnen namelijk wel een ernstig fenotype voor bloedingen hebben, en daarmee een indicatie hebben voor profylactische behandeling. Deze patiënten worden volgens de huidige richtlijn als vergelijkbaar gezien en behandeld als patiënten met ernstige hemofilie A. In Nederland zijn de startcriteria voor een profylactische behandeling bij patiënten met matig-ernstige hemofilie A dezelfde als bij patiënten met ernstige hemofilie A. Verder kent de profylactische behandeling met emicizumab een groot voordeel in gebruiksgemak t.o.v. profylaxe met factor VIII, vanwege de subcutane toediening en de lagere toedieningsfrequentie. Een ander mogelijk voordeel van profylaxe met emicizumab is de kleinere kans op het ontstaan van remmende antistoffen tegen factor VIII, omdat factor VIII alleen in het geval van doorbraakbloedingen wordt toegediend.

De resultaten uit de HAVEN 6 studie lijken daarnaast overeen te komen met de data van de HAVEN 3 studie bij patiënten met ernstige hemofilie A. Het Zorginstituut kan echter niet uitsluiten dat de relatieve werkzaamheid van emicizumab t.o.v. factor VIII afhankelijk is van het resterende factor VIII level (d.w.z. de profylactische behandeling met factor VIII kan iets beter zijn bij patiënten met een (iets) hoger factor VIII level [namelijk 1-5% in plaats van <1%]). Echter, doordat de

(gepubliceerde en aanvullende, niet gepubliceerde) data van de HAVEN 6 studie getalsmatig de positieve kant op wijzen voor emicizumab, zijn er geen aanwijzingen dat een profylactische behandeling met emicizumab minder effectief is dan profylaxe met factor VIII. Verder is de kans klein dat emicizumab minder veilig is dan factor VIII bij deze patiëntenpopulatie, mede doordat geen van de 72 patiënten in de HAVEN 6 studie een ernstig ongunstig effect had door toedoen van emicizumab en er geen stakers waren als gevolg van ongunstige effecten. Op basis van alle beschikbare studies met emicizumab en de ervaringen die reeds in de dagelijkse praktijk zijn opgedaan, lijkt emicizumab een relatief veilige behandeling. Er zijn ook geen aanwijzingen dat het bijwerkingenprofiel bij ernstige hemofilie A niet geëxtrapoleerd kan worden naar deze indicatie.

Al met al is de bewijslast voor de effectiviteit van emicizumab bij deze indicatie zeer beperkt. Echter, de resultaten van de HAVEN 6 studie wijzen getalsmatig de positieve kant op voor emicizumab. Daarnaast is er voldoende data beschikbaar voor een vergelijkbare populatie (namelijk patiënten met ernstige hemofilie A) waarbij geconcludeerd is dat emicizumab ten minste even effectief en veilig is als factor VIII. Het Zorginstituut vindt de data van de HAVEN 6 studie derhalve voldoende; ook al is deze studie niet opgezet om de effectiviteit van emicizumab t.o.v. factor VIII te bepalen.

Emicizumab als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A zonder remmers tegen stollingsfactor VIII met matig-ernstige ziekte met een ernstig fenotype voor bloedingen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Profylaxe met emicizumab heeft een gelijke waarde ten opzichte van profylaxe met factor VIII.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 9 oktober 2023.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van emicizumab als routineprofylaxe bij matig-ernstige hemofilie A zonder remmers met een ernstig fenotype voor bloedingen t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam emicizumab (Hemlibra®) oplossing voor injectie</i> ^[1]
<i>Geregistreerde indicatie:</i> Emicizumab is geïndiceerd voor de routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) zonder remmers tegen factor VIII met matig-ernstige (moderate) ziekte (factor VIII \geq 1% en \leq 5%) met een ernstig fenotype voor bloedingen. ^[2]
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Profylaxe met emicizumab is bij patiënten met matig-ernstige hemofilie A met een ernstig fenotype voor bloedingen zonder remmers tegen factor VIII ten minste even effectief als profylaxe met factor VIII en heeft aanzienlijke voordelen in toepasbaarheid en gebruiksgemak.
<i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen dosis is 3 mg/kg eenmaal per week gedurende de eerste 4 weken (oplaaddosis), gevolgd door een onderhoudsdosis vanaf week 5 van 1,5 mg/kg eenmaal per week, 3 mg/kg elke twee weken of 6 mg/kg elke vier weken, in alle gevallen toegediend als subcutane injectie. ^[1]
<i>Samenstelling:</i> Oplossing voor injectie, 30 en 150 mg/ml. ^[1]
<i>Werkingsmechanisme:</i> Emicizumab is een gehumaniseerd monoklonaal gemodificeerd immunoglobuline G4 (IgG4) antilichaam met een bispecifieke structuur. 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 (bloedstolling). 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. ^[1]
<i>Bijzonderheden:</i> Dit rapport heeft betrekking op de indicatie-uitbreiding 'matig-ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII met een ernstig fenotype voor bloedingen'. Voor patiënten met milde hemofilie A concludeerde het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) dat er onvoldoende bewijs is voor een positieve risico-baten balans. De eerste registratie van emicizumab betrof de indicatie 'hemofilie A patiënten met remmers tegen factor VIII'. Deze indicatie is niet in de sluis geplaatst en via de zorgverzekeraars ingestroomd. De daaropvolgende indicatie-uitbreiding voor 'patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII' is op 12 maart 2019 in de sluis geplaatst vanwege de mogelijk grote financiële risico's die door reguliere opname in het pakket kunnen ontstaan. Omdat emicizumab breed is uitgesloten van het basispakket, is de voorliggende indicatie tevens opgenomen in de sluis. De behandeling wordt momenteel vergoed in Nederland voor 'hemofilie A patiënten met remmers tegen factor VIII' en voor patiënten met 'ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII'.

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, 4]

Door het X-gebonden overervingspatroon treft hemofilie A vrijwel uitsluitend mannen. Vrouwen die draagster zijn van een gemuteerd factor VIII-gen kunnen ook een verlaagd stollingsfactorgehalte hebben met over het algemeen milde symptomen. In 70% van de gevallen is bekend dat de moeder draagster is 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 bleedingsneiging van het kind. [5]

1.2.2 Symptomen en ernst

Bij hemofilie zijn bloedingen meestal gelokaliseerd in één van de zes grote gewrichten: ellebogen, knieën en enkels. Patiënten herkennen bloedingen aan het voelen van tintelingen ('aura'), pijn, zwelling, warmte en het moeilijker bewegen van ledematen. Recidiverende gewrichtsbloedingen kunnen uiteindelijk leiden tot chronische gewrichtsschade (hemofilie-artropathie), welke gepaard gaat met chronische pijn, mobiliteitsbeperking en een verminderde kwaliteit van leven. Een intracraniale bloeding bij hemofilie patiënten is de meest gevreesde bleedingscomplicatie en gaat gepaard met een hoge mortaliteit, voornamelijk bij pasgeborenen. [3, 5]

Op basis van de resterende factor VIII plasmaconcentratie kan hemofilie A worden onderverdeeld in ernstig, matig-ernstig en mild. Bij ernstige hemofilie A is de resterende factor VIII plasmaconcentratie < 1% (< 0,01 IE/ml), bij matig-ernstige hemofilie A 1-5% (0,01-0,05 IE/ml) en bij milde hemofilie A 5-40% (0,05-0,40 IE/ml). [3] In de praktijk wordt deze classificatie steeds minder toegepast en wordt er vaker gekeken naar het optreden van gewrichts- of spierbloedingen en de daarbij horende oorzaak, om vervolgens een beslissing te maken of een profylactische behandeling geïndiceerd is.

Bij *matig-ernstige* hemofilie is er vaak sprake van een aanwijsbare oorzaak voor een (gewrichts- of spier)bloeding, zoals een verkeerde beweging, een val of overbelasting. Er is echter een kleine groep patiënten met matig-ernstige hemofilie A bij wie gewrichts- of spierbloedingen spontaan ontstaan of na een triviaal trauma. Bij patiënten met *ernstige* hemofilie ontstaan bloedingen vaak spontaan of na een triviaal trauma. Bij *milde* hemofilie gaat het niet zozeer om gewrichts- en spierbloedingen, maar betreft het vooral (na)bloedingen bij het trekken van kiezen, na het knippen van amandelen, na operaties of bij ongevallen. [4]

Verder wordt hemofilie A gekenmerkt door een fenotypische heterogeniteit. Een patiënt met ernstige hemofilie A met een voorzichtige levensstijl kan bijvoorbeeld even veel bloedingen hebben als een matig-ernstige patiënt met een zeer actieve levensstijl. Ook hebben sommige patiënten met ernstige artropathie op MRI nooit een klinische gewrichtsbloeding doorgemaakt, terwijl andere patiënten na zeer ernstige gewrichtsbloedingen geen artropathie ontwikkelen. [3]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Uit de laatst gepubliceerde Hemofilie in Nederland (HiN) gegevens (HiN-6) blijkt dat in 2019 in Nederland 2.192 patiënten met hemofilie waren. 87% van de patiënten met hemofilie heeft hemofilie A en 13% heeft hemofilie B. Het aantal Nederlandse patiënten met hemofilie A bedraagt derhalve 1.907 (87% van 2.192). Uit het onderzoek kwam verder dat 15% van de populatie binnen HiN-6 matig-ernstige ziekte heeft. Dit komt neer op respectievelijk 286patiënten. ^[6] In de jaarrapportage van HemoNED over 2021 wordt gerapporteerd dat 22% van alle patiënten met matig-ernstige hemofilie A profylactisch wordt behandeld. ^[7] Dit zou neerkomen op 63 patiënten.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

In Nederland vindt behandeling van hemofilie plaats in speciaal daartoe aangewezen hemofiliebehandelcentra. Er is momenteel geen curatieve behandeling beschikbaar voor hemofilie A. Preventie van gewrichtsbloedingen en daarmee het voorkomen van gewrichtsschade is het primaire doel van de behandeling van hemofilie.

Richtlijn Nederlandse Vereniging voor Hemofiliebehandelaars (2022) ^[3]

De standaardbehandeling wordt beschreven in de recent herziene richtlijn Hemofilie (2022) van de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB).

De standaardbehandeling voor patiënten met *ernstige* hemofilie is profylaxe met stollingsfactor VIII of met emicizumab. Het doel van profylaxe is het handhaven van een zekere dalspiegel (>1%) om daarmee het aantal gewrichtsbloedingen te verminderen en op termijn de gewrichtsschade te beperken. Dit resulteert in minder orthopedische ingrepen en een verhoogde kwaliteit van leven en sociale participatie. Hiermee wordt veelal vroeg gestart: na de eerste gewrichts- of spierbloeding of voor de leeftijd van 3 jaar (primaire profylaxe). Het risico op spontane (intracranieële) bloedingen is dan groot. Aangezien het bloedingsfenotype van patiënt tot patiënt kan verschillen, wordt er altijd een individueel behandelplan opgesteld.

In tegenstelling tot patiënten met ernstige hemofilie A hebben patiënten met *matig-ernstige* of *milde* hemofilie A meestal geen profylaxe nodig. Zij worden alleen behandeld als er bloedingen optreden of ter preventie van bloedingen bij chirurgische ingrepen of sportactiviteiten (zogenaamde episodische of *on demand* behandeling). Er zijn echter patiënten met matig-ernstige (of milde) hemofilie A die een verhoogde bloedingsneiging hebben en derhalve een indicatie hebben voor profylaxe. Bij deze patiëntengroep is de standaardbehandeling routineprofylaxe met stollingsfactor VIII.

De exacte definitie van 'een verhoogde bloedingsneiging' of 'een indicatie voor profylaxe' wordt niet beschreven in de richtlijn. Volgens de Nederlandse Vereniging voor Hemofiliebehandelaars (NVHB) kenmerken deze patiënten zich door het optreden van (spontane of na triviaal trauma optredende) gewrichts- of spierbloedingen. Verder kwam uit de correspondentie met de beroepsgroep naar voren dat de beslissing om te starten met profylaxe altijd maatwerk betreft. De behandelend arts maakt hierbij een weging op basis van het aantal, de locatie (gewricht-/spier- versus neusbloeding) en de oorzaak van de bloeding (spontaan vs. na trauma). Indien een patiënt met matig-ernstige hemofilie A een spontane gewrichts- of spierbloeding heeft, wordt er vrijwel altijd gestart met profylaxe. Een dergelijke gewrichts- of spierbloeding treedt meestal in de eerste levensjaren op. Als een patiënt een profylactisch behandeling is gestart, dan is dit in de regel voor altijd.

Profylaxe met stollingsfactor 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. Factor VIII producten worden met betrekking tot effectiviteit en veiligheid als onderling uitwisselbaar beschouwd.

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. Bij patiënten met remmers is factor VIII niet langer effectief in het voorkomen of behandelen van bloedingen. Verder maakt de intraveneuze toediening en de hoge toedieningsfrequentie (elke 2-3 dagen) profylaxe met factor VIII een belastende behandeling. Dit kan leiden tot suboptimale therapietrouw en is vooral bij kinderen en bij ouderen met vaatproblemen een uitdaging vanwege een slechtere veneuze toegang en lagere tolerantie voor herhaaldelijke venapunctie. Vaak is het plaatsen van centraal veneuze toegangsmiddelen (zogenaamde CVADs) nodig om profylaxe met factor VIII (blijvend) mogelijk te maken. Het gebruik van CVADs kan gepaard gaan met complicaties, zoals infecties en trombosering.

Doorbraakbloedingen

Ondanks profylaxe met factor VIII of emicizumab kunnen er doorbraakbloedingen optreden. Afhankelijk van de ernst van de bloeding kunnen deze kortdurend worden behandeld met hogere doses factor VIII toegevoegd aan de profylactische behandeling waarmee tijdelijk wordt gestreefd naar een hogere factor VIII plasmaconcentratie. Emicizumab is niet geregistreerd voor de behandeling van doorbraakbloedingen.

Plaatsbepaling emicizumab bij matig-ernstige hemofilie A

Volgens de beroepsgroep is de behandeling met emicizumab veilig en effectief in patiënten met matig-ernstige en milde hemofilie A zonder factor VIII remmers. Er wordt aanbevolen emicizumab te overwegen als alternatief voor profylactische behandeling met factor VIII bij *alle* patiënten met een ernstig fenotype voor bloedingen, ongeacht de ernst van de hemofilie.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe bij matig-ernstige hemofilie A zonder remmers met een ernstig fenotype voor bloedingen aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Patiënten met matig-ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII met een ernstig fenotype voor bloedingen waarvoor profylaxe klinisch geïndiceerd is ^a
Interventie	Profylaxe met emicizumab
Controle-interventie	Profylaxe met factor VIII
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> • Geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (ABR) • Percentage patiënten zonder behandelde bloedingen • Kwaliteit van leven • Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten • Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minimaal 6 maanden ^[8]
Studiedesign	<p>Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, direct vergelijkende studie (RCT) tussen emicizumab en factor VIII in principe haalbaar is, al is blinding van de patiënten moeilijk door het verschil in toedieningsvorm en -frequentie. Blinding 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.</p> <p>Ondanks dat vanuit de passend onderzoek vragenlijst naar voren komt dat een RCT haalbaar is, zijn er argumenten om met lager bewijs genoeg te nemen. Dit betreft voornamelijk het gegeven dat al bekend is dat emicizumab een veilige en effectieve behandeling is in andere hemofilie A populaties. Derhalve zou, naast een RCT, een gematchte indirecte vergelijking of een intra-patiënt vergelijking ook antwoord kunnen geven op de vraagstelling of emicizumab bij de te beoordelen indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Een beoordeling is wel aan de orde, omdat niet duidelijk is wat de effecten zijn van emicizumab bij patiënten met matig-ernstige hemofilie A met een ernstig fenotype voor bloedingen.</p>

^a Patiënten met een ernstig fenotype voor bloedingen kenmerken zich door het

optreden van spontane gewrichts- of spierbloedingen of na een triviaal trauma.

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 en daarmee gewrichtsschade op de lange termijn.

Als cruciale uitkomstmaat wordt het geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (*annualized bleeding rate*; ABR) meegenomen. Dit kan worden berekend met behulp van een negatieve binomiale regressiemodel, waarin het aantal behandelde bloedingen gedurende de studie wordt geëxtrapoleerd naar 1 jaar. De formule voor de gemiddelde model-gebaseerde ABR is als volgt: (aantal bloedingen/aantal dagen gedurende de werkzaamheidsperiode) × 365,25. De ABR kan ook worden berekend op basis van het daadwerkelijke aantal geobserveerde (behandelde) bloedingen gedurende de follow-up. Dit is weergegeven als gemiddelde of mediane ABR.

De ABR is over het algemeen gebaseerd op zelfrapportage. Patiënten voelen vaak een bloeding (tintelingen, pijn, 'aura') voordat of zonder dat 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.

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: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt als een cruciale uitkomstmaat beschouwd. Zowel generieke als ziekte specifieke meetinstrumenten zijn relevant voor het meten van de kwaliteit van leven (KvL). Een veelgebruikt generiek instrument is de EQ-5D-5L. Specifiek voor patiënten met hemofilie is de gevalideerde Haem-A-QoL vragenlijst ontwikkeld. ^[13] Hierin worden fysieke en emotionele beperkingen die worden ervaren uitgevraagd. De schaal loopt van 0 tot 100, waarbij hogere getallen duiden op verslechtering.

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.

Ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat. Hierbij vergelijken we de incidentie van ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling.

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

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

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

Voor de uitkomstmaten waarvoor een minimaal klinisch relevant verschil 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 heeft het Zorginstituut in september 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over emicizumab en factor VIII bij matige hemofilie A zonder remmers met een ernstig bloedingsfenotype. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

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.

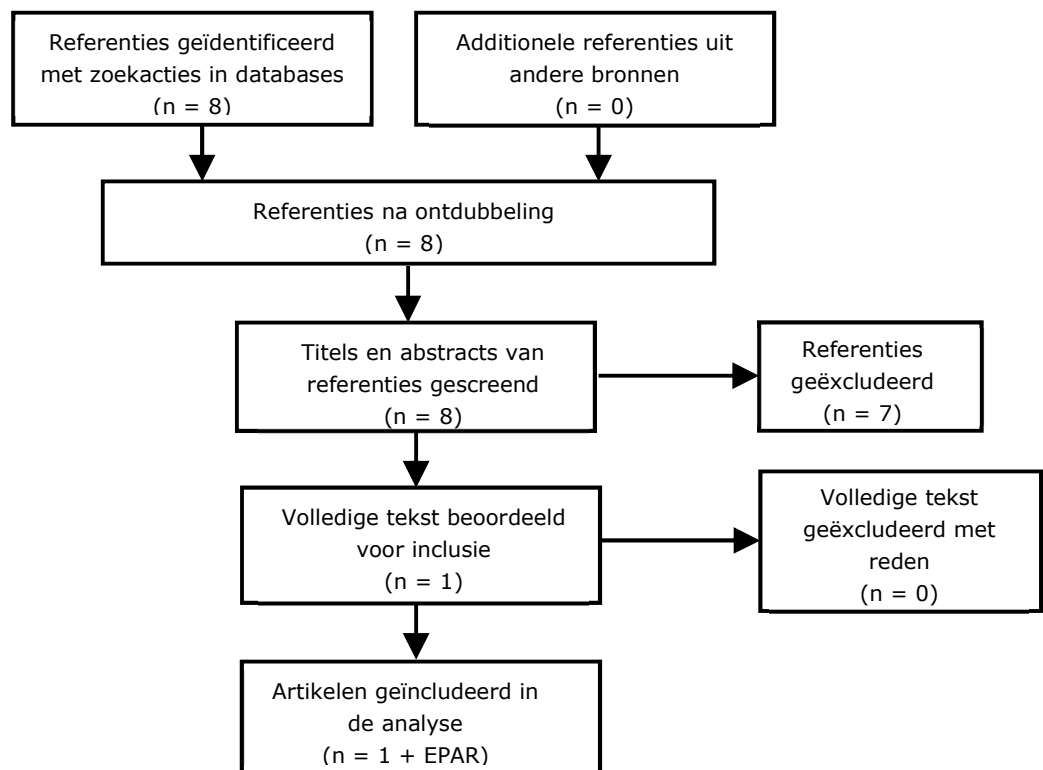
Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen: matig-ernstige hemofilie A; profylaxe met emicizumab; profylaxe met factor VIII.

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen: niet-gematchte indirecte vergelijkingen, enkelarmige studies zonder voor-na/intra-patiënt vergelijking.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 8 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



In totaal werd 1 artikel geïncludeerd in de analyse:

- HAVEN 6-studie: een enkelarmige studie bij 72 patiënten met milde en matig-ernstige hemofilie A zonder remmers voor wie profylaxe klinisch geïndiceerd was. [9]

Dit was de enige studie waarin de resultaten van een voor-na analyse gerapporteerd zijn. Gematchte indirecte vergelijkingen ontbreken. Het EPAR van emicizumab is additioneel toegevoegd. [2]

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

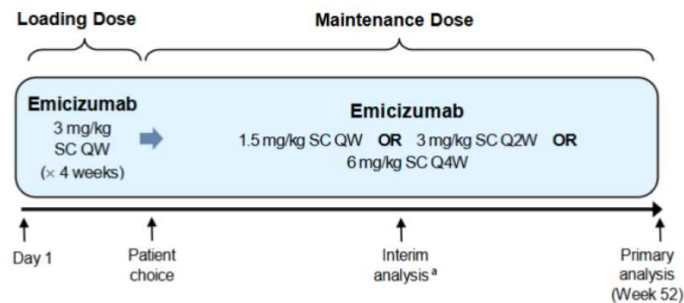
3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

HAVEN 6-studie

De HAVEN 6-studie is de primaire studie waarop deze indicatie-uitbreiding is gebaseerd. Het is een enkelarmige fase III studie bij 72 patiënten van alle leeftijden (gewicht ≥ 3 kg) met milde ($n=21$) of matig-ernstige ($n=51$) aangeboren hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII voor wie profylaxe klinisch geïndiceerd was volgens de onderzoeker/behandelaar. Patiënten konden voorafgaand aan de studie zowel op een episodisch als profylactisch factor VIII regime zitten. Het doel van de studie was om de veiligheid en de werkzaamheid van emicizumab te evalueren bij

patiënten met milde en matig-ernstige hemofilie A zonder remmers. Er zijn geen formele hypothesetests uitgevoerd. Het primaire eindpunt van de studie was veiligheid. Analyses met betrekking tot de werkzaamheid zijn exploratief.

In het EPAR is de interimanalyse gepresenteerd nadat 50 patiënten minimaal 24 weken gevolgd waren. In het artikel van Negrier et al. (2023) was de primaire analyse uitgevoerd na minimaal 52 weken. [9]



Figuur. Studieschema HAVEN 6

De primaire uitkomstmaat van de werkzaamheid is het aantal behandelde bloedingen berekend middels negatieve binomiale regressie of weergegeven als mediane ABR met een interquartile range (IQR). 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 hemofiliemedicatie 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. Dit wordt de 72-uur regel genoemd. Verder telden bloedingen door een chirurgische ingreep niet mee in de berekening van de ABR.

Om in aanmerking te komen voor de studie moest de patiënt volgens de onderzoeker een klinische indicatie voor profylaxe hebben. In de studie werd de term 'klinische indicatie voor profylaxe' niet nader gedefinieerd.

Bloedingsinformatie (i.e. datum start bloeding, oorzaak, type, locatie) en behandelregime (episodisch vs profylactisch) van de 24 weken voorafgaand aan de studie moest worden gedocumenteerd. Dit gebeurde op basis van herinnering (*recall*). Uit deze informatie werd de *pre-study* ABR berekend. Verschillen met de *on-study* ABR berekening waren o.a. dat de 72-uur regel niet gehanteerd werd en dat bloedingen door een chirurgische ingreep meetelden in de berekening van de ABR.

Er werden in totaal 73 deelnemers geïnccludeerd, waarvan 72 startten met behandeling met emicizumab. Eén deelnemer stopte voortijdig met de studie nog voor de eerste dosis emicizumab. De meeste deelnemers hadden matig-ernstige hemofilie A (n=51; 71%).

Voorafgaand aan de studie stonden 37 patiënten (51%) op een profylactisch

behandelregime met factor VIII. Van deze 37 patiënten hadden er 28 matig-ernstige hemofilie A en 9 milde hemofilie A. De overige patiënten (49%) werden voorafgaand aan de studie episodisch behandeld met factor VIII. De redenen waarom patiënten episodisch behandeld werden terwijl profylaxe klinisch geïndiceerd waren: op verzoek van de patiënt (31%), beschikbaarheid (17%) en effectiviteit (17%). Van de overige 35% van de patiënten is de reden niet bekend.

De voornaamste redenen waarom de onderzoeker profylaxe noodzakelijk achtte waren een voorgeschiedenis van frequente bloedingen (57%) en/of een voorgeschiedenis van frequente gewrichtsbloedingen (44%). Andere redenen waren een voorgeschiedenis van ernstige bloedingen (21%) en preventie van traumatische bloedingen (13%). Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinenkenmerken van de geïncludeerde studie.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Newcastle-Ottawa Scale.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5. 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. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Geschatte jaarlijks aantal (behandelde) bloedingen (ABR) met emicizumab

Bij een mediane follow-up duur van 55,6 weken (IQR 52,3 – 61,6) bedroeg de gemiddelde ABR van de behandelde bloedingen in 51 patiënten met matig-ernstige hemofilie A zonder remmers die profylactisch behandeld werden met emicizumab 0,9 (0,43-1,89), berekend middels negatief binomiaal regressiemodel (model-gebaseerd). De mediane ABR op emicizumab is niet gerapporteerd voor deze subgroep van patiënten met matig-ernstige hemofilie A. Verder ontbreekt er data over de *pre-study* ABR bij de patiënten die voorheen profylactische behandeld worden met factor VIII, waardoor de effectiviteit van emicizumab t.o.v. factor VIII niet kan worden bepaald.

Een voor-na vergelijking kan alleen worden gemaakt met gegevens in 37 patiënten met matig-ernstige en milde hemofilie A (zie Tabel 2). Omdat een groot deel van de studiebevolking nul bloedingen heeft, is de kans groot dat er geen sprake is van een normaalverdeling. Derhalve geeft de mediane ABR een waarheidsgetrouwer beeld dan de gemiddelde model-gebaseerde ABR. Voorafgaand aan de studie was de mediane ABR voor alle bloedingen in de groep patiënten met matig-ernstige en milde hemofilie A die op profylaxe met factor VIII zaten 2,2 (IQR 0,00 – 4,35). Op emicizumab was de mediane ABR van alle bloedingen in patiënten met matig-ernstige en milde hemofilie A 1,5 (IQR 0,00 – 3,32) tijdens week 25 van de studie. De medianen van beide groepen vallen in de acceptabele ABR van 1-3. Er is geen relatief verschil berekend.

Tabel 2. Behandelresultaten van emicizumab en factor VIII per subgroep en uitkomstmaat

	Pre-study profylaxe met factor VIII in milde en matig-ernstige hemofilie A (n=37)	On-study profylaxe met emicizumab in milde en matig-ernstige hemofilie A (n=37)
Model-gebaseerde ABR voor behandelde bloedingen	Niet gerapporteerd	0,7 (95% BI 0,36 – 1,34) ^a
Model-gebaseerde ABR voor alle bloedingen	12,2 (95% BI 6,15 – 24,05) ^a	2,2 (95% BI 1,49 – 3,12) ^a
Mediane ABR voor behandelde bloedingen	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Mediane ABR voor alle bloedingen	2,2 (IQR 0,00 – 4,35) ^b	1,5 (IQR 0,00 – 3,32) ^{b, c}

^a Uit het artikel van Negrier et al. (2023); op basis van de finale analyse bij een mediane follow-up duur is 55,6 weken.

^b Uit het EPAR van emicizumab (2022); op basis van een interimanalyse nadat 50 patiënten voor 24 weken zijn behandeld met emicizumab.

^c De data cut-off is week 25; niet de finale analyse bij 55,6 weken.

Gradeconclusie: het effect van emicizumab (t.o.v. factor VIII) op het jaarlijks aantal bloedingen is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage patiënten zonder behandelde bloedingen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het percentage patiënten zonder behandelde bloedingen tijdens profylaxe met emicizumab of factor VIII specifiek in de groep met matig-ernstige hemofilie A. Op basis van de resultaten (mediaan en IQR) bij 37 patiënten met milde en matig-ernstige hemofilie A kan alleen geconcludeerd worden dat het percentage patiënten zonder bloedingen tussen de 25 en 50% ligt zowel ten tijde van de profylaxe met factor VIII als op profylaxe met emicizumab (Tabel 2).

Gradeconclusie: het effect van emicizumab (t.o.v. factor VIII) op het percentage patiënten zonder (behandelde) bloedingen is onbekend, omdat de gegevens ontbreken voor deze uitkomst.

Kwaliteit van leven

In de studie waarin emicizumab onderzocht is bij patiënten met matig-ernstige hemofilie A en een ernstig fenotype voor bloedingen is gebruik gemaakt van de CATCH vragenlijst. Het is onduidelijk of de CATCH vragenlijst gevalideerd is. Derhalve zijn de resultaten niet gepresenteerd. De gevalideerde Haem-A-QoL vragenlijst is niet uitgevraagd in de HAVEN 6 studie, terwijl dit wel is gedaan in de andere HAVEN-studies. De EQ-5D-5L is alleen uitgevraagd voor input voor het farmaco-economisch model en de resultaten zijn niet gepubliceerd.

Gradeconclusie: het effect van emicizumab (t.o.v. factor VIII) op de kwaliteit van leven is onbekend, omdat de gegevens ontbreken voor deze uitkomst.

3.3.1

Overige overwegingen

Passend onderzoek

Volgens de registratiehouder was het opzetten van een RCT bij patiënten met milde of matig-ernstige hemofilie A die profylaxe nodig hebben zeer complex. Als argumenten noemt de registratiehouder de beperkte kennis van de

bloedingsfrequentie bij deze patiënten, de zeldzaamheid van deze populatie en de variabiliteit in behandelregimes in de klinische praktijk. De keuze voor het studiedesign en de effecten van emicizumab bij matig-ernstige hemofilie A patiënten moeten volgens de registratiehouder in het licht van de andere HAVEN-studies worden gezien. Het Zorginstituut vindt de argumenten die de registratiehouder heeft aangedragen waarom een RCT niet haalbaar was weinig steekhoudend. Zeldzaamheid lijkt geen beperkte factor, aangezien alleen in Nederland zo'n 60 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling. De andere argumenten vormen ook bij een enkelarmige studie een beperking. Verder konden bij de andere hemofilie A populaties wel gerandomiseerde studies of meer zorgvuldig uitgevoerde voor-na vergelijkingen plaatsvinden terwijl ook daar de bloedingsfrequentie niet eenduidig is binnen de patiëntencategorie.

Ondanks dat vanuit de passend onderzoek vragenlijst naar voren komt dat een RCT haalbaar is, zijn er argumenten om met lager bewijs genoeg te nemen. Dit betreft voornamelijk het gegeven dat al bekend is dat emicizumab een veilige en effectieve behandeling is in andere hemofilie A populaties. Een gematchte indirecte vergelijking of een intra-patiënt vergelijking zou daarom voldoende inzicht kunnen geven in de effectiviteit van emicizumab t.o.v. profylaxe met factor VIII in patiënten met matig-ernstige hemofilie A zonder remmers en een verhoogde bloedingsneiging. Het is niet duidelijk waarom de registratiehouder dit soort studies niet (zorgvuldig) heeft uitgevoerd. De voor-na studie is van dusdanig lage kwaliteit dat deze weinig inzicht biedt in hoe emicizumab en factor VIII zich tot elkaar verhouden.

In de reactie van de patiëntenvereniging wordt als mogelijke oorzaak van het beperkte bewijs genoemd dat de huidige indicatie-uitbreiding een subgroep betreft die zelden apart behandeld of onderzocht wordt. Matig-ernstige patiënten zijn een tussengroep, waarvan sommigen meer lijken op ernstige patiënten en anderen meer op milde patiënten. Doordat patiënten met matig-ernstige hemofilie A bij de originele marktautorisatie van emicizumab niet waren geïnccludeerd, werd er specifieke data voor deze groep verwacht.

Aanvullende analyses

Een beperking van de voor-na studie was het verschil in toepassen van de 72-uur regel en het meetellen van bloedingen door chirurgische ingrepen. In de HAVEN 6 studie werd deze regel toegepast en telden twee of meer bloedingen op dezelfde anatomische locatie die binnen 72 uur plaatsvonden als één bloeding. Bloedingen door chirurgische ingrepen werden niet meegeteld in de ABR. Voorafgaand aan de studie gebeurde dit precies andersom: de 72-uur regel gold niet en bloedingen door chirurgische ingrepen telden mee. De registratiehouder heeft in zijn reactie aanvullende analyses aangeleverd met patiënten met matig-ernstige hemofilie A die voorafgaand profylaxe met factor VIII kregen (n=28) met toepassing van de 72-uurs regel en exclusie van bloedingen door chirurgische ingrepen. Omdat deze analyses niet gepubliceerd zijn, neemt het Zorginstituut deze analyses mee als ondersteunend bewijs (Tabel 3). De resultaten van de mediane ABR komen overeen met de resultaten in Tabel 2. Daarnaast lijkt het percentage patiënten zonder bloedingen vergelijkbaar tussen emicizumab en factor VIII.

Tabel 3. Uitkomsten voor patiënten met matig-ernstige hemofilie A, die voorafgaand aan de studie profylactisch factor VIII gebruikten (n=28); met toepassing van de 72-uurs regel & exclusie van bloedingen door chirurgische ingrepen.

	Pre-study (factor VIII)	On-study (emicizumab)
Gemiddelde modelgebaseerde ABR voor alle bloedingen (95% BHI)	3,1 (1,93-4,99)	1,9 (1,27-2,87)
Gemiddelde berekende ABR voor alle bloedingen (95% BHI)	3,1 (0,66-8,93)	1,8 (0,19-6,92)
Mediane ABR voor alle bloedingen (IQR)	2,2 (0,00-4,35)	1,4 (0,00-3,33)
Patiënten zonder bloedingen (%)	11 (39,3%)	12 (42,9%)

De registratiehouder heeft ook ongepubliceerde analyses aangeleverd over de kwaliteit van leven (Tabel 4). De getallen voor en na de start van de studie lijken met elkaar overeen te komen. Hierbij moet het kleinere patiëntenaantal in ogenschouw worden genomen.

Tabel 4. Kwaliteit van leven uitkomsten voor patiënten met matig-ernstige hemofilie A, die voorafgaand aan de studie profylactisch factor VIII gebruikten (n=28)

	Baseline (factor VIII (n=21))	Week 49 (emicizumab (n=19))
Mean EQ-5D VAS score (SD)	74,76 (24,51)	76,42 (18,22)
Mean EQ-5D Utility index score (SD)	0,75 (0,24)	0,77 (0,24)

Generaliseerbaarheid van studieresultaten

Het is niet duidelijk hoe de patiënten zijn geselecteerd in de HAVEN 6 studie en of dit overeenkomt met de patiënten die in de Nederlandse praktijk behandeld (zullen) worden. Dit betreft met name het inclusie criterium 'een klinische indicatie voor profylaxe beoordeeld door de onderzoeker/behandelaar'. Een (spontane of na triviaal trauma optredende) gewrichts- of spierbloedingen is in de Nederlandse praktijk een belangrijk startcriterium. Dit werd echter niet gehanteerd in de HAVEN 6 studie.

Extrapolatie van ernstig naar matig-ernstig

Uit een recente meta-analyse op basis van 58 studies blijkt dat patiënten met matig-ernstige en ernstige hemofilie A zonder remmers die op profylaxe met factor VIII zitten hetzelfde aantal (gewrichts)bloedingen per jaar hebben en hetzelfde percentage patiënten vrij van bloedingen is. Dit duidt erop dat patiënten die op profylaxe zitten niet wezenlijk van elkaar verschillen wat betreft bloedingsrisico en dat de *unmet medical need* van deze groepen even groot is. ^[11] Verder heeft deze matig-ernstige groep niet alleen last van bloedingen, maar leiden deze bloedingen ook tot overte artropathie. In een systematische review bleek de prevalentie van overte artropathie te variëren tussen de 15 tot 77% in patiënten met matig-ernstige hemofilie A. ^[12]

Door de jaren heen is steeds meer consensus bereikt over dat de classificatie in mild, matig-ernstig en ernstig op basis van de resterende factor VIII levels niet adequaat is bij hemofilie A. In 70% van de gevallen is er een directe link tussen de resterende factor VIII levels en de ernst van de ziekte. In de overige 30% zijn er andere individuele idiopathische variabelen die het fenotype verklaren. Binnen de groep matig-ernstige patiënten is daarnaast sprake van een grote range in resterende factor VIII levels, van 1 tot 5%. Dit maakt deze groep zeer heterogeen en voorspelt onvoldoende hoe het bleedingsfenotype gaat zijn. ^[10]

Emicizumab is in vier andere studies onderzocht, waaronder bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers (HAVEN 3).

Tabel 5. Studieopzet HAVEN-programma (exclusief HAVEN 6)

HAVEN 1 ^[13] Gerandomiseerd fase III, open-label onderzoek ter beoordeling van 1x per week emicizumab als profylactische behandeling bij 109 volwassen en adolescente mannelijke patiënten (>12 jaar oud) met hemofilie A <u>met remmers</u> tegen factor VIII die eerder <i>on demand</i> of profylactisch BPAs hadden ontvangen.
HAVEN 2 ^[14] Éénarmig fase III, open-label onderzoek ter beoordeling van emicizumab profylaxe bij pediatrie patiënten (≤12 jaar oud) met hemofilie A <u>met remmers</u> tegen factor VIII.
HAVEN 3 ^[15] Gerandomiseerd fase III, open-label onderzoek ter beoordeling van emicizumab als profylactische behandeling bij 109 volwassen en adolescente mannelijke patiënten (>12 jaar oud) met <u>ernstige hemofilie A zonder remmers</u> tegen factor VIII die eerder <i>on demand</i> of profylactisch factor VIII hadden ontvangen. → Intra-patiënt vergelijking met profylactische behandeling met factor VIII. Op basis van deze data heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat emicizumab bij patiënten met ernstige hemofilie A (die over het algemeen een hoog bleedingsfenotype hebben) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
HAVEN 4 ^[16] Éénarmig 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 <i>on demand</i> of profylactische behandeling met BPAs of factor VIII hadden ontvangen.
HAVEN 7 ^[17] Lopende éénarmig fase III, open-label onderzoek ter beoordeling van emicizumab profylaxe bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers jonger dan 1 jaar.

De resultaten van de HAVEN-studies staan in bijlage 7. De studies laten zien dat emicizumab werkzaam is in het verminderen van bloedingen. Volgens de experts van het EMA kunnen de resultaten over de werkzaamheid van emicizumab uit eerdere HAVEN-studies niet makkelijk worden geëxtrapoleerd naar patiënten met hogere levels van factor VIII. De NVHB geeft echter aan dat de ernstige groep en de matig-ernstige groep niet van elkaar te onderscheiden zijn op klinische gronden wat het bleedingsfenotype betreft. De startcriteria in Nederland voor profylactische behandeling zijn dan ook gelijk voor de ernstige en matig-ernstige groep. De patiëntenpopulaties in de HAVEN 3 en HAVEN 6 studie lijken vergelijkbaar, oftewel beide bevatten patiënten die een verhoogd bleedingsfenotype hebben. In de

dagelijkse praktijk wordt bij beide patiënttypen profylactische behandeling pas overwogen na een gewrichts- of spierbloeding. Het Zorginstituut heeft op basis van de HAVEN 3 studie geconcludeerd dat emicizumab bij patiënten met ernstige hemofilie A (die over het algemeen een ernstig bloedingsfenotype hebben) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

3.4 Ongunstige effecten

Het algehele veiligheidsprofiel van emicizumab is gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken (HAVEN-studies) en toezicht na marktintroductie. De ernstigste bijwerkingen die in klinische onderzoeken met emicizumab zijn gemeld, zijn trombotische microangiopathie (TMA) en trombotische voorvallen, waaronder caverneuze sinustrombose (CST) en oppervlakkige veneuze trombose die gelijktijdig optrad met huidnecrose.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld in alle HAVEN-studies bij $\geq 10\%$ van de patiënten die met minstens één dosis emicizumab werden behandeld, waren: injectieplaatsreacties (19,4%), artralgie (14,2%) en hoofdpijn (14,0%). In totaal drie patiënten (0,7%) die profylaxe met emicizumab kregen in de klinische onderzoeken, stopten met de behandeling als gevolg van de volgende bijwerkingen: TMA, huidnecrose die gelijktijdig optrad met oppervlakkige tromboflebitis, en hoofdpijn.

Bij patiënten met matige-ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII zijn geen trombotische voorvallen of TMA gemeld behoudens 1 geval van getromboseerde aambeien in de HAVEN 6 studie.

Factor VIII producten worden met betrekking tot veiligheid (en effectiviteit) als onderling uitwisselbaar beschouwd. Een belangrijke complicatie van factor VIII-infusie bij patiënten met hemofilie A is het ontwikkelen van neutraliserende (remmende) antistoffen die gericht zijn tegen factor VIII. Indien remmers worden vastgesteld is behandeling met factor VIII niet meer effectief.

De SmPCs van factor VIII producten maken geen onderscheid tussen profylaxe en *on demand* behandeling, waardoor het algemene bijwerkingenprofiel van profylaxe met factor VIII onduidelijk is.

Tabel 6. Ongunstige effecten van emicizumab vergeleken met factor VIII bij patiënten met matig-ernstige of milde^a hemofilie A zonder remmers met een ernstig bloedingsfenotype (gebaseerd op de HAVEN 6-studie)

	<i>profylaxe met emicizumab (n=72)</i>	<i>profylaxe met factor VIII (n=37)</i>
meest frequent (>10%)	hoofdpijn, artralgie, injectieplaatsreactie	niet gerapporteerd
ernstig ^b	COVID-19, diverticulitis, erysipelas, concussion, contusion, foreign body in gastrointestinal tract, buikpijn, Mallory-Weiss syndroom, hyperglycemie, niercoliek.	niet gerapporteerd

^a Ongunstige effecten zijn niet uitgesplitst naar matig-ernstige of milde hemofilie A.

^b Ernstige ongunstige effecten hoeven niet gerelateerd te zijn aan de behandeling.

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de totale groep (n=72) die behandeld werd met emicizumab waren er 0 (0%) SAEs die gerelateerd waren aan de interventie. Dat betekent dus dat er ook 0 (0%)

interventiegerelateerde SAEs waren in de matig-ernstige hemofilie A groep.

Voorafgaand aan de studie zijn er geen gegevens uitgevraagd over ongunstige effecten bij de 37 patiënten op profylaxe met factor VIII. Het is dus onduidelijk hoeveel interventiegerelateerde SAEs patiënten uit de HAVEN 6 studie hadden op factor VIII profylaxe. Ter onderbouwing gebruikt de registratiehouder gegevens over de ongunstige effecten bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers. Dit betreft echter een andere patiëntenpopulatie en het is onvoldoende zeker of deze data geëxtrapolereerd kunnen worden naar de huidige populatie.

Gradeconclusie: het effect van emicizumab (t.o.v. factor VIII) op de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is onbekend, omdat de gegevens ontbreken voor de controlebehandeling.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het percentage patiënten dat de behandeling staakte als gevolg van ongunstige effecten was 0%.

Vanwege de studieopzet, waarbij retrospectief werd gekeken naar de profylactische behandeling met factor VIII en mensen starten op profylaxe met emicizumab, werden alleen patiënten geïnccludeerd die niet gestopt waren met de profylactische behandeling met factor VIII. Het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is daarom niet bekend.

Gradeconclusie: het effect van emicizumab (t.o.v. factor VIII) op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is onbekend, omdat gegevens ontbreken voor de controlebehandeling.

3.4.1

Overige overwegingen

Er kwamen geen nieuwe veiligheidssignalen voor emicizumab naar voren op basis van de HAVEN 6-studie. Vanwege de kleine studiepopulatie blijft het risico op trombotische voorvallen onduidelijk. De voordelen van profylaxe moeten worden afgewogen tegen het mogelijk verhoogde risico op trombose. Het EMA geeft aan dat lagere doseringen van emicizumab mogelijk even effectief en veiliger zouden kunnen zijn in deze populatie, maar dat dit (nog) niet is onderzocht.

Antilichamen tegen emicizumab

Bij patiënten die met emicizumab zijn behandeld in de HAVEN 6-studie, testten twee patiënten positief voor anti-emicizumab antilichamen. Hiervan had één patiënt neutraliserende antilichamen. Dit zou mogelijk de effectiviteit van emicizumab kunnen verminderen. Beide patiënten hadden nul bloedingen in de HAVEN 6-studie.

Remmende antistoffen tegen factor VIII

Remmervorming tegen factor VIII is een van de belangrijkste ongunstige effecten van de behandeling met factor VIII. Als gevolg hiervan is factor VIII niet of veel minder werkzaam. De ernst van de bloedingen neemt vaak toe. In de literatuur staat beschreven dat 13% van de patiënten met mild en matige hemofilie A remmers ontwikkeld wanneer zij behandeld worden met factor VIII. Dit ontstaat meestal in de eerste 100 expositiedagen. ^[18] Het is onduidelijk of het hier profylaxe met factor VIII betreft of een *on demand* behandeling. In de studie ontwikkelde geen van de patiënten remmende antistoffen tegen factor VIII. Hoogstwaarschijnlijk zaten patiënten echter meer dan 100 dagen op de factor VIII profylaxe.

Ook tijdens de behandeling met emicizumab wordt factor VIII ingezet bij doorbraakbloedingen of ter preventie van bloedingen voorafgaand aan een

chirurgische ingreep. Van de totale HAVEN 6-studiepopulatie kreeg ongeveer de helft van de patiënten (49,3%) kortdurend factor VIII toegediend. De kans op het ontstaan van remmende antistoffen is waarschijnlijk kleiner op emicizumab profylaxe t.o.v. factor VIII profylaxe, omdat er minder factor VIII hoeft te worden toegediend. Het is onduidelijk bij hoeveel patiënten met matig-ernstige hemofilie A in de dagelijkse praktijk remmervorming tegen factor VIII optreedt gedurende een profylactische behandeling met emicizumab. Dit wordt momenteel onderzocht. De NVHB geeft aan dat er na de introductie van emicizumab bij ernstige patiënten geen signalen zijn gemeld over een toename in de prevalentie van remmervorming. Omdat matig-ernstige patiënten meer circulerend factor VIII hebben, is de verwachting dat zij meer tolerantie hebben voor factor VIII met als gevolg minder remmervorming.

Tijdens de kortdurende behandeling van doorbraakbloedingen met factor VIII neemt factor VIII de rol van emicizumab tijdelijk over vanwege een hogere bindingsaffiniteit met geactiveerd factor IX en factor X. Na het stoppen met de behandeling van factor VIII wordt er geen doorwerkingseffect verwacht door de korte halfwaardetijd van factor VIII.

3.5

Ervaring

De ervaring met emicizumab is weergegeven in tabel 7.

Tabel 7. Ervaring met emicizumab vergeleken met factor VIII

	<i>profylaxe met emicizumab</i>	<i>profylaxe met factor VIII</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X (2018)	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (vanaf 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.

NB: de onderstaande informatie beperkt zich niet tot patiënten met matig-ernstige hemofilie A zonder remmers, maar tot alle patiënten met hemofilie A met en zonder remmers.

Contra-indicaties

Geen.

Specifieke groepen

In tegenstelling tot factor VIII 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.

Interacties

Er is geen goed gecontroleerd onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met emicizumab. De klinische ervaring wijst uit dat er een geneesmiddelinteractie bestaat tussen emicizumab en geactiveerd protrombinecomplex-concentraat

(aPCC). Verder verhoogt emicizumab het stollingspotentieel. Daarom kan de dosis FVIIa of FVIII die nodig is om hemostase te bereiken lager zijn dan wanneer deze gebruikt wordt zonder profylaxe met emicizumab.

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

Waarschuwingen en voorzorgen

Tijdens klinische onderzoeken werden soms neutraliserende anti-emicizumab-antilichamen waargenomen bij afnemende emicizumab-concentratie met als gevolg verlies van werkzaamheid. Patiënten met klinische tekenen van verlies van werkzaamheid (bijv. toegenomen doorbraakbloedingen) moeten onmiddellijk worden onderzocht om de etiologie te bepalen en andere behandelopties moeten worden overwogen als neutraliserende anti-emicizumab-antilichamen worden vermoed.

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 chirurgische ingrepen ondergaan zonder het stopzetten van emicizumab profylaxe.

Overig

De toepasbaarheid van factor VIII wordt beperkt door de vereiste veneuze toegang wat een probleem kan zijn bij kinderen en bij oudere patiënten. Voor de intraveneuze toediening van factor VIII kan bij slechte veneuze toegang een centraal veneus katheter (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.

Profylaxe met emicizumab is toepasbaar bij patiënten met hemofilie A met en zonder remmers tegen factor VIII. Profylaxe met factor VIII is alleen werkzaam bij patiënten zonder remmers tegen factor VIII.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van emicizumab is weergegeven in tabel 8.

In de EmiPref vragenlijst verkoos 96% (50 van de 52) van de patiënten emicizumab boven factor VIII. ^[2] Van de 28 verzorgers gaven er 24 (86%) de voorkeur aan emicizumab. ^[9] De belangrijkste redenen hiervoor waren de eenvoudiger toedieningsweg (27,1%), lagere frequentie van behandeling (20,8%) en makkelijkere toediening (16,7%). ^[2]

Deze resultaten worden onderschreven door de NVHB die reeds ervaring heeft opgedaan met emicizumab in de praktijk. De introductie van emicizumab ging gepaard met een daling in de behandellast bij jonge kinderen, die veel last kunnen hebben van prikangst bij intraveneuze toedieningen van enkele malen per week. Bij kinderen zijn bovendien geen centraal veneuze toegangsmiddelen (CVADs) meer nodig, welke gepaard kunnen gaan met complicaties (infecties, trombosering).

Beide behandelingen kunnen na een training doorgaans thuis plaatsvinden, maar voor factor VIII geldt dit niet altijd.

Tabel 8. Gebruiksgemak van profylaxe met emicizumab vergeleken met profylaxe 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 voor-na studie bij 37 patiënten met matig-ernstige en milde hemofilie A zonder remmers resulteert profylaxe met emicizumab in een mediane jaarlijks aantal bloedingen (ABR) van 1,5 op emicizumab profylaxe (IQR 0,00 – 3,32) ten opzichte van 2,2 (IQR 0,00 – 4,35) op factor VIII profylaxe. De aanvullende analyse bij alleen patiënten met matig-ernstige hemofilie A met toepassing van de 72-uurs regel en exclusie van bloedingen door chirurgische ingrepen komt overeen met deze resultaten. Er zijn geen (gepubliceerde, numerieke) gegevens over het percentage patiënten met nul bloedingen of over kwaliteit van leven. Ongepubliceerde analyses laten zien dat de kwaliteit van leven op factor VIII profylaxe en op emicizumab profylaxe gelijk lijkt te blijven. Hetzelfde lijkt op te gaan voor het percentage patiënten met nul bloedingen.

Ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling of stakers als gevolg van ongunstige effecten kwamen in de studie niet voor op profylaxe met emicizumab. Door het gebrek aan (bruikbare, numerieke) gegevens over deze uitkomstmaten op factor VIII profylaxe, is het niet mogelijk om de relatieve veiligheid van emicizumab te berekenen bij de geïndiceerde populatie.

Profylaxe met emicizumab lijkt werkzaam te zijn bij de voorliggende indicatie. Of de effecten gelijkwaardig zijn t.o.v. profylaxe met factor VIII wordt bemoeilijkt door het ontbreken van een goed uitgevoerde intra-patiënt vergelijking met voldoende patiënten. De data voor en tijdens de studie zijn op verschillende wijzen verzameld: retrospectief (op basis van herinnering) vs. prospectief (met een specifieke vragenlijst op een apparaat). Vanwege het vergeten van bloedingen kan de ABR op factor VIII zijn onderschat. Dit zou betekenen dat het daadwerkelijke effect van emicizumab groter is dan gemeten in de studie. Verder wordt de generaliseerbaarheid van de data beïnvloedt doordat een 'klinische indicatie voor profylaxe' of 'verhoogde bloedingsneiging' niet volledig overeen lijkt te komen met de definitie in de Nederlandse praktijk.

Er zijn argumenten om emicizumab in te willen zetten bij patiënten met matig-ernstige hemofilie A zonder remmers. Patiënten die op basis van het resterend factor VIII niveau in de categorie niet-ernstige hemofilie vallen, kunnen wel een ernstig fenotype voor bloedingen vertonen en daarmee een indicatie hebben voor profylactische behandeling. Deze patiënten worden volgens de huidige richtlijn als vergelijkbaar gezien en behandeld als patiënten met ernstige hemofilie A. In Nederland zijn daarnaast de startcriteria voor een profylactische behandeling bij patiënten met matig-ernstige hemofilie A dezelfde als bij patiënten met ernstige hemofilie A. Voor patiënten met ernstige hemofilie A heeft het Zorginstituut al eerder geconcludeerd dat emicizumab ten minste gelijkwaardig is aan profylaxe met factor VIII. Verder kent de profylactische behandeling met emicizumab een groot voordeel in gebruiksgemak t.o.v. profylaxe met factor VIII, vanwege de subcutane toediening en de lagere toedieningsfrequentie. Een ander mogelijk voordeel van profylaxe met emicizumab is de kleinere kans op het ontstaan van remmende antistoffen tegen factor VIII, omdat factor VIII alleen in het geval van doorbraakbloedingen wordt toegediend.

Op basis van het beschikbare bewijs kan het Zorginstituut niet uitsluiten dat de relatieve werkzaamheid van emicizumab t.o.v. factor VIII afhankelijk is van het

resterende factor VIII level (d.w.z. een profylactische behandeling met factor VIII kan iets beter zijn bij patiënten met een (iets) hoger factor VIII level [namelijk 1-5% in plaats van <1%]). Echter, de (gepubliceerde en niet gepubliceerde) data van de HAVEN 6 studie wijzen getalsmatig de positieve kant op voor emicizumab. De resultaten uit de HAVEN 6 studie lijken daarnaast overeen te komen met de data van de HAVEN 3 studie waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. Er ontbreekt wel relatieve veiligheidsdata bij patiënten met matig-ernstige hemofilie A. Echter, de kans is zeer klein dat emicizumab minder veilig is dan factor VIII, aangezien in de HAVEN 6 studie geen van de patiënten ernstige ongunstige effecten had door toedoen van emicizumab en er geen stakers waren als gevolg van ongunstige effecten. Op basis van alle beschikbare studies met emicizumab en de ervaringen die reeds in de dagelijkse praktijk zijn opgedaan, lijkt emicizumab een relatief veilige behandeling. Er zijn geen aanwijzingen zijn dat het bijwerkingenprofiel bij ernstige hemofilie A niet geëxtrapoleerd kan worden naar deze indicatie.

Samengenomen is de bewijslast voor de effectiviteit van emicizumab bij deze indicatie zeer beperkt. Echter, de resultaten van de HAVEN 6 studie wijzen getalsmatig de positieve kant op. Daarnaast is er voldoende data beschikbaar voor een vergelijkbare populatie (namelijk patiënten met ernstige hemofilie A) waarbij geconcludeerd is dat emicizumab ten minste even effectief en veilig is als factor VIII. Het Zorginstituut vindt de data van de HAVEN 6 studie derhalve voldoende; ook al is deze studie niet opgezet om de effectiviteit van emicizumab t.o.v. factor VIII te bepalen.

4.2

Eindconclusie

Emicizumab als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A zonder remmers tegen stollingsfactor VIII met matig-ernstige ziekte met een ernstig fenotype voor bloedingen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Profylaxe met emicizumab heeft een gelijke waarde ten opzichte van profylaxe met factor VIII.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in september 2023 met de volgende zoektermen:

Pubmed

(emicizumab OR Hemlibra) AND hemophilia A AND moderate

Filter: Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review

Hits: 3

Cochrane

emicizumab AND hemophilia A AND moderate

Filter: Trials.

Hits: 5

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
Negrier 2023 ^[9] , EPAR emicizumab ^[2]	Multi-centrum, open-label, enkelarmige, fase III studie	N=72; n=51 met matig-ernstige hemofilie A Voor-na studie: n=37	Patiënten van alle leeftijden met een diagnose* van milde of matig-ernstige hemofilie A zonder remmers met een klinische indicatie voor profylaxe *De endogene factor VIII activiteit is niet gemeten voorafgaand aan de studie.	Interventie: profylaxe met emicizumab in een onderhoudsdosis van 1,5 mg/kg per week (n=25), 3 mg/kg per 2 weken (n=39) of 6 mg/kg per 4 weken (n=8) (regime op basis van keuze patiënt) Controle: geen.	Primair: veiligheid Secundair: ABR	Exploratieve studie zonder formele hypotheseberekening; geen statistische analyses tussen de voor-na resultaten; mogelijke overschatting van de ABR in de <i>pre-study</i> fase

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	september 2022	Samenvatting van de productkenmerken emicizumab
EMA / CBG	december 2022	European Public Assessment Report (EPAR) emicizumab
NVHB	december 2022	Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Hemofilie

Bijlage 4: Baseline tabel

	Emicizumab profylaxe (n=72)
Ernst van de hemofilie, n (%)	
Mild	21 (29%)
Matig	51 (71%)
Geslacht, n (%)	
Man	69 (96%)
Vrouw	3 (4%)
Leeftijd, jaren	
Mediaan (IQR)	23,5 (12,0-36,0)
Range	2-71
Afkomst, n (%)	
Aziatisch	3 (4%)
Zwart of Afro-Amerikaans	6 (8%)
Blank	61 (85%)
Onbekend	2 (3%)
Behandeling op baseline, n(%)	
Profylaxe	37 (51%)
Episodisch (<i>on-demand</i>)	35 (49%)
Remmers tegen factor VIII in het verleden, n (%)*	2 (3%)
Bloedingen in de laatste 24 weken voor inclusie	
Gemiddeld (SD)	4,7 (13,2)
Mediaan (min-max)	2,0 (0-60)
Berekende ABR, mediaan (IQR)	4,3 (0,00-9,78)
Model-gebaseerde ABR (95% CI)	10,1 (6,93-14,76)
Doelgewrichten bij inclusie**	
Gemiddeld (SD)	0,6 (1,2)
Mediaan (range)	0,0 (0-8)
Geen doelgewricht, n(%)	48 (67%)
Wel doelgewricht (n,%)	24 (33%)

Door onderzoeker gerapporteerde reden voor profylaxe, n (%) ***	
Voorgeschiedenis van frequente bloedingen	41 (57%)
Voorgeschiedenis van frequente gewrichtsbloedingen	32 (44%)
Voorgeschiedenis van ernstige bloedingen	15 (21%)
Preventie van traumatische bloedingen	9 (13%)
Anders	5 (7%)

* Volgens de inclusiecriteria moesten patiënten negatief testen voor remmers tegen factor VIII (< 0,6 Bethesda eenheden per ml) binnen 8 weken voor inclusie en mochten geen gedocumenteerde remmer hebben (< 0,6 Bethesda eenheden per ml), factor VIII halfwaardetijd < 6 uur of factor VIII herstel < 66% in de voorgaande 5 jaar. De hoogst gerapporteerde historische titer van de twee patiënten met een voorgeschiedenis van remmers was circa 1 Bethesda eenheid per ml.

** Doelgewrichten werden gedefinieerd als een belangrijk gewricht (bijv. heup, elleboog, pols, schouder, knie en enkel) waarin ≥ 3 bloedingen optraden over een periode van 24 weken. Bij inclusie werd de aanwezigheid van doelgewrichten vastgelegd op basis van de 24 voorafgaande weken.

*** Meer dan een reden per patiënt kon worden gegeven voor de noodzaak voor profylaxe.

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

Door het Zorginstituut aangepaste versie van de Newcastle-Ottawa Scale voor het beoordelen van cohort studies

Voor-na vergelijking HAVEN 6	
Selection	
Selection of the non-exposed cohort (selectie)	Het betreft een voor-na vergelijking. De patiënten in het non-exposed en exposed cohort zijn dezelfde patiënten. Hier zaten ook patiënten met milde hemofilie A bij. Het is niet duidelijk hoe patiënten zijn geselecteerd voor de studie.
Ascertainment of exposure (misclassificatie)	Niet voorgevallen.
Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Niet voorgevallen.
Comparability	
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Er is sprake van vergelijkbare cohorten.
Outcome	
Assessment of outcome	De uitkomstmaat ABR is een subjectieve uitkomstmaat op basis van zelfgerapporteerde data. Het is mogelijk dat dit leidt tot bias. Daarnaast is er een verschil in dataverzameling op factor VIII profylaxe t.o.v. emicizumab profylaxe: retrospectief (op basis van herinnering) vs. prospectief (met een specifieke vragenlijst op een apparaat). De kans op inaccurate en incomplete data is daardoor groter in de periode voor de start van de behandeling met emicizumab. Tevens geschiedde de data-analyse van de uitkomstmaat ABR anders op beide behandelingen (wel/niet hanteren van de 72-uur regel; wel/niet meetellen van bloedingen door chirurgische ingrepen). Mogelijk is de ABR in de pre-groep overschat.
Was follow-up long enough for outcomes to occur	Ja. De studieduur verschilde echter <i>pre-study</i> (24 weken) en <i>on-study</i> (ongeveer 1 jaar).
Adequacy of follow up of cohorts	Geen patiënten waren lost to follow-up.

Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking profylaxe met emicizumab versus profylaxe met factor VIII bij matig-ernstige hemofilie A zonder remmers met een ernstig fenotype voor bloedingen: 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 (IQR)		

Geschatte jaarlijks aantal bloedingen (vastgesteld met: mediane ABR)

1	voor-na studie	zeer ernstig ^{a,b,c}	niet van toepassing	ernstig ^{d,e}	niet te bepalen	niet gevonden	37	37	niet gerapporteerd	Profylaxe met emicizumab: mediaan 1,5 (IQR 0,00 – 3,32) vs. Profylaxe met factor VIII: mediaan 2,2 (IQR 0,00 – 4,35)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	----------------	-------------------------------	---------------------	------------------------	-----------------	---------------	----	----	--------------------	--	-------------------	----------

Percentage patiënten zonder bloedingen

1	voor-na studie	Niet te beoordelen vanwege onvoldoende evidence <i>pre-study</i> en <i>on-study</i> .										CRUCIAAL
---	----------------	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------

Kwaliteit van leven

1	voor-na studie	Niet te beoordelen vanwege het ontbreken van evidence <i>pre-study</i> en <i>on-study</i> .										CRUCIAAL
---	----------------	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------

Ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de interventie

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 (IQR)		
1	voor-na studie	zeer ernstig ^a	niet van toepassing	niet ernstig	niet te bepalen	niet gevonden	37	37	Niet te berekenen	Profylaxe met emicizumab: 0% vs. Profylaxe met factor VIII: niet gerapporteerd	-	CRUCIAAL

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

1	voor-na studie	zeer ernstig ^a	niet van toepassing	niet ernstig	niet te bepalen	niet gevonden	37	37	Niet te berekenen	Profylaxe met emicizumab: 0% vs. Profylaxe met factor VIII: niet gerapporteerd	-	CRUCIAAL
---	----------------	---------------------------	---------------------	--------------	-----------------	---------------	----	----	-------------------	--	---	----------

CI: Confidence interval

Explanations

- Er is sprake van een observationele studieopzet. Het vertrouwen in het bewijs begint automatisch op laag. De HAVEN 6-studie is een exploratieve studie zonder formele hypothesetests met veiligheid als primaire uitkomstmaat.
- De dataverzameling *pre-study* en *on-study* geschiedde anders. Bloedingsgegevens in de 24 weken voorafgaand aan de inclusie werden retrospectief verzameld, op basis van herinnering (*recall*), terwijl tijdens de studie bloedingsgegevens prospectief werden verzameld middels een vragenlijst op een elektronisch apparaat. Dit heeft mogelijk geleid tot een onderschatting van het effect van emicizumab t.o.v. factor VIII.
- In de HAVEN 6-studie werd de 72-uur regel toegepast en telden bloedingen door chirurgische ingrepen niet mee in de ABR. Voorafgaand aan de studie gebeurde dit precies andersom: de 72-uur regel gold niet en bloedingen door chirurgische ingrepen telden mee. Aanvullende analyses lieten echter zien dat dit nauwelijks effect had op het resultaat.
- Van de 37 patiënten die profylaxe met factor VIII voorafgaand aan de studies hadden er 9 milde hemofilie A in plaats van matig-ernstige hemofilie A. Dit komt niet overeen met de P van de PICO. Aanvullende analyses lieten echter zien dat het effect in alleen patiënten met matig-ernstige hemofilie A vergelijkbaar was met het effect van de matig-ernstige en milde patiënten tezamen genomen.
- Het is niet duidelijk hoe een ernstig fenotype voor bloedingen in de studie gedefinieerd was en of dit overeenkomt met hoe een verhoogd bloedingsrisico in Nederland wordt gezien.

Bijlage 7: Resultaten HAVEN-studies

Efficacy Parameter	HAVEN 1 (Patients with inhibitors) CCOD – 25 Oct 2016	HAVEN 2 (Pediatric patients with inhibitors) CCOD - 30 April 2018			HAVEN 3 (Patients with severe hemophilia A without inhibitors) CCOD – 15 Sept 2017		HAVEN 4 (Patients with or without inhibitors) CCOD – 15 Dec 2017
	Emicizumab QW (1.5 mg/kg) Arm A (n=35)	Emicizumab QW (1.5 mg/kg) (n=65)	Emicizumab Q2W (3 mg/kg) (n=10)	Emicizumab Q4W (6 mg/kg) (n=10)	Emicizumab QW (1.5 mg/kg) Arm A (n=36)	Emicizumab Q2W (3 mg/kg) Arm B (n=35)	Emicizumab Q4W (6 mg/kg) (n=41)
Median efficacy period duration (range)	29.3 Weeks (0.1 – 48.9)	57.6 Weeks (17.9 – 92.6)	21.3 Weeks (18.6 – 24.1)	19.9 Weeks (8.9 – 24.1)	29.6 Weeks (17.3 – 49.6)	31.3 weeks (7.3 – 50.6)	25.6 Weeks (24.1 – 29.4)
Model based ABR (95% CI) – Treated Bleeds	2.9 (1.69; 5.02)	0.3 (0.17; 0.50)	0.2 (0.03; 1.72)	2.2 (0.69; 6.81)	1.5 (0.89; 2.47)	1.3 (0.75; 2.25)	2.4 (1.38; 4.28)
Median ABR (IQR) – Treated Bleeds	0.0 (0.00; 3.73)	0.0 (0.00; 0.00)	0.0 (0.00; 0.00)	0.0 (0.00; 3.26)	0.0 (0.00; 2.54)	0.0 (0.00; 1.89)	0.0 (0.00; 2.08)
Patiënten with 0 bleeds (%) (95% CI) - Treated Bleeds	62.9 (44.9; 78.5)	76.9 (64.8; 86.5)	90.0 (55.5; 99.7)	60.0 (26.2; 87.8)	55.6 (38.1; 72.1)	60.0 (42.1; 76.1)	56.1 (39.7; 71.5)
Model based ABR (95% CI) – All Bleeds	5.5 (3.58; 8.60)	3.2 (1.94; 5.22)	1.5 (0.62; 3.40)	3.8 (1.42; 10.11)	2.5 (1.63; 3.90)	2.6 (1.63; 4.29)	4.5 (3.10; 6.60)
Median ABR (IQR) – All Bleeds	2.0 (0.00; 9.87)	0.6 (0.00; 2.92)	0.0 (0.00; 2.81)	1.6 (0.00; 4.84)	0.6 (0.00; 3.85)	1.6 (0.00; 3.95)	2.1 (0.00; 5.89)
Patiënten with 0 bleeds (%) (95% CI) - All Bleeds	37.1 (21.5; 55.1)	49.2 (36.6; 61.9)	60.0 (26.2; 87.8)	50.0 (18.7; 81.3)	50.0 (32.9; 67.1)	40.0 (23.9; 57.9)	29.3 (16.1; 45.5)

Bron: EPAR Hemlibra®.

Literatuur

1. CHMP. SmPC Hemlibra® 2022.
2. CHMP. EPAR Hemlibra® (extension of indication) 2022
3. Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaars (NVHB). Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Hemofilie. 2022.
4. Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten. Bloedstolling 2020.
5. Loomans J, Lock J, Peters M, et al. Stand van zaken: hemofilie. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2014; 158: 1-5.
6. Hassan S, van Balen EC, Smit C, et al. Health and treatment outcomes of patients with hemophilia in the Netherlands, 1972-2019. J Thromb Haemost 2021; 19: 2394-406.
7. HemoNED. Nederlands Hemofilie Register. Jaarrapportage 2021 2022.
8. CHMP. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2018.
9. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. Lancet Haematol 2023; 10: e168-e77.
10. Castaman G, Peyvandi F, De Cristofaro R, et al. Mild and Moderate Hemophilia A: Neglected Conditions, Still with Unmet Needs. J Clin Med 2023; 12.
11. Mannucci PM, Kessler CM, Germini F, et al. Bleeding events in people with congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving prophylactic factor VIII treatment: A systematic literature review. Haemophilia 2023; 29: 954-62.
12. Di Minno MN, Ambrosino P, Franchini M, et al. Arthropathy in patients with moderate hemophilia a: a systematic review of the literature. Semin Thromb Hemost 2013; 39: 723-31.
13. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377: 809-18.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. HAVEN 7 studie. Geraadpleegd op via <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04431726>.
18. Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. J Thromb Haemost 2015; 13: 1217-25.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van emicizumab (Hemlibra®) voor routineprofylaxe van bloedingen voor patiënten met matig-ernstige hemofilie A zonder remmers met een ernstig fenotype voor bloedingen

Voor beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 10 oktober 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023014408
Volgnummer	2023017942
Contactpersoon	Mevr. dr. H. Schelleman, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) HSchelleman@zinl.nl
Auteur(s)	P.C.G. Klein
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Roche Registration GmbH

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—13
3	Budgetimpactanalyse—15
4	Conclusie—17
5	Referenties—19

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies uitbrengen over de verwachte kosten voor emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A zonder remmers tegen stollingsfactor VIII met matig-ernstige ziekte met een ernstig fenotype voor bloedingen.

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) 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 de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutisch gelijke waarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk daarmee 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 door de European Medicines Agency (EMA) geïndiceerd voor de routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten (van alle leeftijdsgroepen) met hemofilie A (aangeboren stollingsfactor VIII-deficiëntie):

- met remmers tegen stollingsfactor VIII, of
- zonder remmers tegen stollingsfactor VIII met ernstige ziekte (stollingsfactor VIII <1%).

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor emicizumab voor:

- de routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren stollingsfactor VIII-deficiëntie), zonder remmers tegen stollingsfactor VIII met matig-ernstige (moderate) ziekte (stollingsfactor VIII $\geq 1\%$ and $\leq 5\%$) met een ernstig fenotype voor bloedingen.

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

De Nederlandse Vereniging voor Hemofilie Behandelaars (NVHB) beveelt profylaxe aan voor patiënten met hemofilie A met een ernstig fenotype voor bloedingen (waaronder patiënten met matig-ernstige hemofilie met een ernstig fenotype voor bloedingen).^[1] Het doel van de profylaxe is om het aantal bloedingen te verminderen. 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 (recombinant stollingsfactor VIII). In Nederland hebben recombinant stollingsfactor VIII producten de voorkeur. Voor patiënten met hemofilie A zonder remmers kan emicizumab worden gebruikt voor reguliere profylaxe.

De registratiehouder benadrukt dat, door het gebruik van emicizumab voor de behandeling van patiënten met matig-ernstige hemofilie A zonder remmers tegen stollingsfactor VIII, de ontwikkeling van remmers voorkomen zou kunnen worden. Dit zou betekenen dat immuuntolerantieinductie (ITI) therapie voor patiënten die emicizumab gebruiken mogelijk niet meer nodig kan zijn. Deze mogelijke

kostenbesparingen zijn niet meegenomen in de berekeningen in deze BIA, omdat de registratiehouder hier geen verdere onderbouwing voor aangeleverd heeft.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Prevalentie

Uit de meest recente 'Hemofilie in Nederland 6' (HiN-6) gegevens blijkt dat in 2019 in Nederland in totaal 2.192 patiënten met hemofilie (A en B) waren. 87% van deze patiënten had hemofilie A.^[2] Op basis van deze gegevens schat de registratiehouder dat er 1.907 ($=2.192 * 0,87$) patiënten met hemofilie A zijn in Nederland. Ongeveer 15% van de populatie heeft matig-ernstige ziekte op basis van de HiN-6 gegevens^[3], wat neerkomt op 286 Nederlandse patiënten ($=1.907 * 0,15$) met matig-ernstige ziekte.

Van de patiënten met matig-ernstige hemofilie werd 25% van de patiënten van 0-16 jaar profylactische behandeld, 21% van de matig-ernstige hemofilie patiënten tussen de 17-25 jaar en 13% van de matig-ernstige hemofilie patiënten > 25 jaar.^[3] In de jaarrapportage van HemoNED over 2021 wordt gerapporteerd dat 22% van alle patiënten met matig-ernstige hemofilie A profylactisch wordt behandeld.^[2] Dit zou neerkomen op 63 patiënten ($=286 * 0,22$).

Een recente telling door de beroepsgroep van Nederlandse patiënten met milde of matig-ernstige hemofilie A met een indicatie voor profylaxe komt uit op 66 patiënten.^[4] De fabrikant merkt op dat deze telling tevens 6 patiënten met milde ziekte omvat die profylactisch behandeld worden. De telling van de beroepsgroep voor patiënten met alleen matig-ernstige ziekte komt zodoende uit op 60 patiënten ($=66 - 6$).^[4] De telling van de beroepsgroep is in lijn met het herleidde aantal patiënten op basis van de HiN-6 gegevens^[3] en Stichting HemoNED^[2]. In deze BIA wordt uitgegaan van het gemiddelde van de twee getallen, oftewel 63 patiënten met hemofilie A zonder remmers tegen stollingsfactor VIII met matig-ernstige ziekte met een ernstig fenotype voor bloedingen die profylactisch behandeld worden.

Incidentie

Incidentie is in deze BIA niet meegenomen omdat is aangenomen dat het aantal nieuwe patiënten gelijk is aan het aantal patiënten dat sterft. Daardoor blijven de patiënt aantallen stabiel gedurende de drie jaar van de BIA.

Marktpenetratie

De matig-ernstige groep met een ernstig fenotype voor bloedingen is volgens de beroepsgroep gelijk qua behandeling en prognose aan de patiënten met ernstige hemofilie A. De registratiehouder geeft aan dat emicizumab een verhoogd gebruiksgemak heeft ten opzichte van stollingsfactor VIII producten. Bij de beoordeling van de ernstige ziekte groep werd om deze reden destijds een snelle marktpenetratie verwacht. Deze verwachting geldt volgens de fabrikant bij de huidige populatie ook. Er is in de BIA voor de ernstige ziekte groep uitgegaan van een marktpenetratie van 30%, 60% en 100% in het eerste tot en met het derde jaar bij uitbreiding van de te vergoeden indicatie.

De GIP-databank kan gebruikt worden om te achterhalen of deze marktpenetratie percentages ook daadwerkelijk behaald zijn. Daarbij wordt de aanname gedaan dat het aantal patiënten die profylactisch behandeld worden met stollingsfactor VIII of

emicizumab stabiel gebleven is na opname van emicizumab in het pakket. Op het moment van het schrijven van deze BIA beschikt de GIP-databank over gegevens die betrekking hebben op de eerste twee jaar na vergoeding van emicizumab voor patiënten met ernstige hemofilie A. Zo laat de databank zien dat in het eerste jaar 103 patiënten behandeld zijn met emicizumab^[5], wat overeenkomt met de geraamde patiënten bij een marktpenetratie van 30% in het eerste jaar (105 van de 350 patiënten^[6]). Echter, de gegevens laten ook zien dat de marktpenetratie in het tweede jaar na opname (=2021) al hoger is (287 patiënten^[5]) dan destijds geraamd (210 patiënten^[6]). Dit komt overeen met een werkelijke marktpenetratie in jaar 2 van ongeveer 80%. Om recht te doen aan de snelle opname van emicizumab voor de eerdere indicatie voor ernstige hemofilie A, neemt de huidige BIA dit marktpenetratie percentage mee in de berekening. De registratiehouder neemt aan dat emicizumab de stollingsfactor VIII producten in drie jaar tijd volledig zal vervangen en gaat daarom uit van een marktpenetratie van 100% in het derde jaar. Deze BIA rekent daarom met een marktpenetratie voor de eerste drie jaar van 30%, 80% en 100%.

Omdat emicizumab op gewicht wordt gedoseerd, is de verdeling van patiënten over verschillende leeftijden (en daarmee gewichtsklassen) nodig. De verdeling van patiënten over leeftijdscategorieën binnen de HiN-6 register is: kinderen van 0 tot 16 jaar (19,6%), adolescenten van 17 tot 25 jaar (10,8%) en volwassenen van 25 jaar en ouder (69,6%).^[3]

Tabel 1 beschrijft de aantallen patiënten die in aanmerking zouden kunnen komen voor emicizumab onder deze aannames.

Tabel 1. Verwacht aantal patiënten met matig-ernstige ziekte met een ernstig fenotype voor bloedingen dat met emicizumab behandeld gaat worden.

	Aantal patiënten die starten met de behandeling	Aantal patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen	Totaal aantal patiënten
Jaar 1 (marktpenetratie 30%)			
Kind	4	0	4
Adolescent	2	0	2
Volwassene	13	0	13
Totaal	19	0	19
Jaar 2 (marktpenetratie 80%)			
Kind	6	4	10
Adolescent	3	2	5
Volwassene	22	13	35
Totaal	31	19	50
Jaar 3 (marktpenetratie 100%)			
Kind	2	10	12
Adolescent	2	5	7
Volwassene	9	35	44
Totaal	13	50	63

2.2

Substitutie

De standaardbehandeling van patiënten met matig-ernstige hemofilie A zonder

remmers tegen stollingsfactor VIII bestaat uit routineprofylaxe met stollingsfactor VIII-producten (intraveneus toegediend).^[7] Er komen geen patiënten in aanmerking voor emicizumab die nu niet ook al stollingsfactor VIII gebruiken, oftewel, de patiënten met matig-ernstige ziekte zonder remmers met een ernstig fenotype voor bloedingen worden momenteel allemaal behandeld met stollingsfactor VIII. Het label sluit gelijktijdige toediening van emicizumab en stollingsfactor VIII niet uit. Het is echter niet duidelijk hoe vaak gelijktijdig gebruik van beide middelen toegepast zal gaan worden in de praktijk. Gelijktijdig gebruik is hierom niet meegenomen in de berekening.

De registratiehouder heeft recent een verzoek ingediend voor registratie voor patiënten met milde ziekte (FVIII >5% en <40%) met een ernstige fenotype voor bloedingen. Deze indicatie is echter niet goedgekeurd door de EMA.^[8] De registratiehouder geeft aan dat er geen verdere indicatie uitbreidingen voor emicizumab verwacht worden in de nabije toekomst.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Apotheekkoopprijs (AIP) emicizumab

Tabel 2 geeft de AIP van emicizumab per verpakkingsgrootte weer. De AIP is gebaseerd op de G-Standaard van maart 2023.^[9]

Tabel 2. Apotheekkoopprijzen emicizumab

Emicizumab verpakking	AIP
30 mg	€2.271,43
60 mg	€4.542,86
105 mg	€7.950,00
150 mg	€11.357,10

Behandelschema emicizumab

Het behandelschema van emicizumab staat hieronder beschreven en is gebaseerd op de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC).^[10]

Dosering: wekelijkse oplaaddosering van 3 mg/kg in de eerste 4 weken gevolgd door een wekelijkse onderhoudsdosering van 1,5 mg/kg of tweewekelijks 3 mg/kg of vierwekelijks 6 mg/kg.

Toedieningsfrequentie: emicizumab wordt afhankelijk van de voorkeur van de arts en/of de patiënt wekelijks, tweewekelijks of vierwekelijks subcutaan toegediend.

Behandelduur: emicizumab dient chronisch gebruikt te worden.

De registratiehouder geeft aan dat er studies lopen waarin onderzocht wordt of emicizumab ook in lagere doses werkzaam kan zijn. Er zijn echter nog geen resultaten van deze studies beschikbaar. Hierdoor kan dit niet meegenomen worden in deze BIA.

Therapietrouw emicizumab

Er is geen informatie beschikbaar over therapietrouw van emicizumab. In de berekening van de budgetimpact wordt een therapietrouw van 100% gehanteerd.

Aantal behandelingen per jaar emicizumab

Emicizumab kan wekelijks, tweewekelijks of vierwekelijks als subcutane injectie worden toegediend.^[10] De jaarrapportage van stichting HemoNED laat zien dat van de Nederlandse patiënten 29% een wekelijkse, 52% tweewekelijks en 19%

vierwekelijks toedieningsfrequentie hanteren.^[2] Het Zorginstituut rekent met deze percentages in de BIA.

Inclusief de standaard vier oplaaddoseringen komt het totale aantal toedieningen in het startjaar op 52, 28¹, en 16² toedieningen per jaar bij respectievelijk de wekelijkse, tweewekelijkse en vierwekelijkse toedieningsfrequentie. In ieder daaropvolgend jaar betreft het aantal toedieningen respectievelijk 52, 26 (=52 weken / 2) en 13 (=52 weken / 4).

Kosten per patiënt per jaar - emicizumab

De benodigde dosering van emicizumab is gewichtsaafhankelijk. Het HiN6 register rapporteert geen gegevens met betrekking tot het gewicht van Nederlandse hemofilie A patiënten per leeftijdscategorie. De registratiehouder heeft daarom het gemiddelde gewicht voor kinderen en adolescenten berekent aan de hand van het groeidiagram voor jongens van TNO.^[11] Het gewicht van volwassenen is gebaseerd op gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).^[12]

Tabel 3 geeft een overzicht van het gemiddelde gewicht en de verdeling van patiënten over de 3 leeftijdscategorieën. De benodigde hoeveelheid emicizumab per leeftijdsgroep, het benodigde aantal verpakkingen per toediening en de bijbehorende kosten per toediening voor de oplaaddosering en onderhoudsbehandeling is weergegeven in Tabel 4. Tabel 5 geeft vervolgens de totale kosten per patiënt per jaar.

Tabel 3. Leeftijdscategorieën Nederlandse hemofilie patiënten: verdeling en gemiddeld gewicht

Leeftijdscategorie	Verdeling hemofilie patiënten	Gemiddeld gewicht
Kind (0-16 jaar)	19,6%	31,69 kg
Adolescent (17-25 jaar)	10,8%	74,11 kg
Volwassene (>25 jaar)	69,6%	84,00 kg

Tabel 4. Benodigde mg, verpakkingen en kosten (afgerond) per toediening emicizumab voor oplaad -en onderhoudsdosering.

Leeftijdscategorie	Dosering per toediening	Aantal verpakkingen	Kosten per toediening
Startdosering (3 mg/kg per week)			
Kind	95	1 * 105 mg	€ 7.950
Adolescent	222	1 * 105 mg + 2 * 60 mg	€ 17.036
Volwassene	252	1 * 150 mg + 1 * 105 mg	€ 19.307
Onderhoudsdosering (1,5 mg/kg per week)			
Kind	48	1 * 60 mg	€ 4.543
Adolescent	111	2 * 60 mg	€ 9.086
Volwassene	126	1 * 105 mg + 1 * 30 mg	€ 10.221
Onderhoudsdosering (3 mg/kg per 2 weken)			

¹ Eén toediening gedurende de eerste 4 weken (n=4 toedieningen) en vervolgens tweewekelijks gedurende de overige 48 weken (n=24 toedieningen)

² Eén toediening gedurende de eerste 4 weken (n=4 toedieningen) en vervolgens vierwekelijks gedurende de overige 48 weken (n=12 toedieningen)

Kind	95	1 * 105 mg	€ 7.950
Adolescent	222	1 * 105 mg + 2 * 60 mg	€ 17.036
Volwassene	252	1 * 150 mg + 1 * 105 mg	€ 19.307
Onderhoudsdosering (6 mg/kg per 4 weken)			
Kind	190	1 * 105 mg + 1 * 60 mg + 1 * 30 mg	€ 14.764
Adolescent	445	3 * 150 mg	€ 34.071
Volwassene	504	3 * 150 mg + 1 * 60 mg	€ 38.614

Tabel 5. Totale kosten (afgerond) voor emicizumab per patiënt per jaar.

	Verdeling toedienings-frequentie	Kind	Adolescent	Volwassene
Totale kosten per patiënt tijdens startjaar	29% wekelijks 52% tweewekelijk 19% vierwekelijks	€ 227.915	€ 484.904	€ 548.504
<i>Startdosering (4 keer)</i>		€ 31.800	€ 68.143	€ 77.228
<i>Onderhoudsdosering</i>				
Wekelijks (48 keer)		€ 218.057	€ 436.115	€ 490.629
Tweewekelijks (24 keer)		€ 190.800	€ 408.857	€ 463.370
Vierwekelijks (12 keer)		€ 177.171	€ 408.856	€ 463.370
Totale kosten per patiënt tijdens onderhoudsjaar	29% wekelijks 52% tweewekelijk 19% vierwekelijks	€ 212.458	€ 451.492	€ 510.548
Wekelijks (52 keer)		€ 236.229	€ 472.457	€ 531.514
Tweewekelijks (26 keer)		€ 206.700	€ 442.929	€ 501.985
Vierwekelijks (13 keer)		€ 191.936	€ 442.927	€ 501.984

AIP stollingsfactor VIII producten

Er zijn veel stollingsfactor VIII producten op de markt (bijvoorbeeld Nuwiq, Esperoct, Novoeight, Adynovi, Advate, Kovaltry, Refacto AF, Afstyla, Octanate, Elocta en Jivi). De AIP van de meeste stollingsfactor VIII producten komen overeen. In deze BIA wordt gerekend met de gemiddelde prijs van de boven genoemde stollingsfactor VIII producten vanuit de Z-index van maart 2023. Dit betreft geen gewogen gemiddelde, omdat de prijzen van de individuele producten niet veel van elkaar verschillen. Een weging naar marktaandeel zal daardoor weinig tot geen invloed hebben op de gemiddelde prijs per eenheid. Daarnaast gaat het hier om lijstprijzen van de stollingsfactor VIII producten. In werkelijkheid zijn deze producten onderhevig aan een preferentieel inkoopbeleid en wordt er op die manier prijskorting bedingt. De gemiddelde prijzen van de verschillende eenheden van stollingsfactor VIII producten, berekend met behulp van de Z-index van maart 2023, zijn weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6. Gemiddelde prijs eenheden stollingsfactor producten.

Eenheden	Gemiddelde
250IE	€238
500IE	€485
750IE	€715
1000IE	€969
1500IE	€1.480
2000IE	€1.972
2500IE	€2.550
3000IE	€2.991
4000IE	€3.800

Behandelschema stollingsfactor VIII

Het onderstaande behandelingschema voor stollingsfactor VIII producten is gebaseerd op de Nederlandse Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie 2022.^[7]

Dosering: de Nederlandse richtlijn adviseert een dosering van 20-40IE/kg stollingsfactor VIII. In deze BIA rekent het Zorginstituut met een dosering van 30IE/kg, overeenkomend met de dosering die gebruikt is voor de beoordeling van de ernstige hemofilie A indicatie.

Toedieningsfrequentie: de Nederlandse richtlijn adviseert de toedieningsfrequentie te optimaliseren naar driemaal per week of om de dag afhankelijk van het voorkomen van spontane gewrichtsbloedingen. Voor de eenvoud van deze BIA wordt aangenomen dat 50% van de patiënten driemaal per week stollingsfactor VIII krijgt toegediend en 50% van de patiënten om de dag stollingsfactor VIII krijgt toegediend. Dit komt overeen met de aanname in de BIA voor de beoordeling van de ernstige hemofilie A indicatie. De toediening is intraveneus. Het aantal toedieningen stollingsfactor VIII is gemiddeld 169,25 toedieningen per patiënt per jaar ($= ((365 / 2) * 0,5) + ((52 * 3) * 0,5)$).

Behandelduur: stollingsfactor VIII dient net als emicizumab chronisch gebruikt te worden.

Therapietrouw stollingsfactor VIII

In de BIA wordt, net als bij emicizumab, 100% therapietrouw aangenomen voor behandeling met stollingsfactor VIII.

Kosten per patiënt per jaar stollingsfactor VIII

De dosering van stollingsfactor VIII is gewichtsafhankelijk. De hoeveelheid stollingsfactor VIII per leeftijdsgroep, het benodigde aantal verpakkingen per toediening en de bijbehorende kosten per toediening is weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7. Kosten per patiënt per jaar voor stollingsfactor VIII verdeeld over leeftijdscategorieën.

Leeftijdscategorie	Benodigde IE per toediening	Aantal verpakkingen	Kosten per toediening	Kosten per jaar
Kind	951	1 van 1000IE	€ 969	€ 163.965
Adolescent	2223	1 van 2000IE	€ 2.210	€ 374.038
Volwassene	2520	1 van 2000IE, 1 van 250IE	€ 2.788	€ 471.919

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In totaal zijn er 2192 hemofilie patiënten in Nederland. Hiervan hebben 1907 patiënten hemofilie A, waarvan 286 patiënten met matig-ernstige ziekte.
- De BIA rekent met 63 patiënten met matig-ernstige ziekte zonder remmers die in aanmerking komen voor profylaxe vanwege een ernstig fenotype voor bloedingen.
- In de BIA wordt aangenomen dat de incidentie van matig-ernstige hemofilie A met een ernstig fenotype voor bloedingen gelijk is aan het overlijden binnen deze populatie. De populatie blijft hierdoor stabiel over de tijdshorizon van de BIA.
- De marktpenetratie is 30%, 80%, en 100% in respectievelijk het eerste, tweede en derde jaar na opname.
- De verdeling van patiënten over de drie leeftijdscategorieën komt overeen met de trial:
 - 0-16 jaar: 19,6%;
 - 17-25 jaar: 10,8%;
 - >25 jaar: 69,6%.
- Emicizumab vervangt profylactische behandeling met stollingsfactor VIII. Het label sluit gelijktijdig gebruik van emicizumab en stollingsfactor VIII producten niet uit. Echter, gegevens om dit mee te nemen in de BIA ontbreken.
- Voor behandeling met emicizumab komt geen nieuwe patiëntengroep in aanmerking die momenteel niet in aanmerking komt voor profylactische behandeling met stollingsfactor VIII.
- Patiënten worden behandeld volgens de SmPC wat betreft dosering en frequentie voor zowel emicizumab als voor stollingsfactor VIII.
- Het gemiddelde gewicht van matig-ernstige hemofilie A patiënten is gelijk aan het gemiddelde gewicht van de Nederlandse bevolking.
- In de BIA zijn de patiënten verdeeld over de mogelijke toedieningsfrequenties van emicizumab volgens de volgende verdeelsleutel: 29% wekelijkse, 52% tweewekelijkse en 19% vierwekelijkse toediening.
- De therapietrouw is 100% in beide groepen en er wordt geen gebruik gemaakt van vial-sharing.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 8 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer emicizumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A met een ernstig fenotype.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 8. Budgetimpact van opname emicizumab

	Marktpenetratie	Aantal patiënten die starten met behandeling	Aantal patiënten die een onderhoudsbehandeling krijgen	Totaal aantal patiënten met een behandeling	Totale kosten emicizumab (per jaar)	Totale kosten stollingsfactor VIII (per jaar)	Budgetimpact
Jaar 1							
Kind	30%	4	0	4	€ 911.661	€ 655.860	€ 255.800
Adolescent	30%	2	0	2	€ 969.809	€ 748.075	€ 221.734
Volwassene	30%	13	0	13	€ 7.130.547	€ 6.134.952	€ 995.595
Totaal		19	0	19	€ 9.012.016	€ 7.538.887	€ 1.473.129
Jaar 2							
Kind	80%	6	4	10	€ 2.217.324	€ 1.639.651	€ 577.673
Adolescent	80%	3	2	5	€ 2.357.697	€ 1.870.188	€ 487.509
Volwassene	80%	22	13	35	€ 18.704.205	€ 16.517.177	€ 2.187.028
Totaal		31	19	50	€ 23.279.225	€ 20.027.016	€ 3.252.209
Jaar 3							
Kind	100%	2	10	12	€ 2.580.412	€ 1.967.581	€ 612.831
Adolescent	100%	2	5	7	€ 3.227.267	€ 2.618.263	€ 609.004
Volwassene	100%	9	35	44	€ 22.805.717	€ 20.764.451	€ 2.041.266
Totaal		13	50	63	€ 28.613.396	€ 25.350.296	€ 3.263.101

4 Conclusie

In totaal zullen er ongeveer 63 patiënten met hemofilie A zonder remmers tegen stollingsfactor VIII met matig-ernstige ziekte met een ernstig fenotype voor bloedingen profylactisch behandeld worden met emicizumab (Hemlibra®). De kosten van behandeling met emicizumab zijn geraamd op ongeveer €200.000 (kind) tot €550.000 (volwassene) per patiënt per jaar. De kosten van behandeling met stollingsfactor VIII producten worden geraamd op ongeveer €160.000 (kind) tot €470.000 (volwassene) per patiënt per jaar. Het macrokostenbeslag van opname van emicizumab loopt op tot bijna 29 miljoen in het derde jaar na opname. Rekening houdend met substitutie, zal toepassing van emicizumab voor routineprofylaxe van bloedingen op basis van de lijstprijzen gepaard gaan met meerkosten van € 3,3 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket.

Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal te behandelen patiënten en de gemiddelde dosering van stollingsfactor VIII producten bij deze patiëntgroep. Eveneens is er onzekerheid over de werkelijke prijs van stollingsfactor VIII producten. Deze producten worden namelijk preferentieel ingekocht waardoor er een prijskorting bedongen wordt. In de praktijk zullen de kosten voor deze stollingsfactor producten daarom lager uitvallen. Emicizumab is reeds op de markt voor een andere indicatie en is hiervoor ook onderhevig aan prijsafspraken. De registratiehouder geeft aan dat dezelfde prijsafspraken gemaakt kunnen worden voor de huidige indicatie. De impact hiervan op de meerkosten (€ 3,3 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket) hangt naast de korting voor emicizumab af van de kosten voor stollingsfactoren in de praktijk. Als laatste sluit het label gelijktijdige toediening van emicizumab en stollingsfactor VIII niet uit. Het is niet duidelijk hoe vaak, gelijktijdig gebruik van beide middelen toegepast zal gaan worden in de praktijk.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 9 oktober 2023.

5 Referenties

1. Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaren (NVHB). Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Hemofilie. 2022.
2. HemoNED. Nederlands Hemofilie Register. Jaarrapportage 2021. 2022.
3. Hassan S, van Balen EC, Smit C, et al. Health and treatment outcomes of patients with hemophilia in the Netherlands, 1972–2019. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2021; 19: 2394-406.
4. Het Zorginstituut (2023). Horizonscan Geneesmiddelen. Geraadpleegd via <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/emicizumab-cardiovasculaire-aandoeningen-hemostase-bevorderende-medicatie%5B2%5D/versie2>.
5. GIP-databank. Stollingsfactoren, gebruikers van 2017-2021. 2023.
6. Het Zorginstituut. Pakketadvies sluisgeneesmiddel emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers. 2020. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-emicizumab-hemlibra>.
7. NVHB. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Hemofilie 2020. 2021.
8. EMA. EPAR Hemlibra 2023.
9. Z-index. De G-Standaard 2023.
10. EMA. SmPC Hemlibra® (emicizumab). 2018. Geraadpleegd via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>.
11. TNO. Groeidiagram jongens 1-21 jaar 2023.
12. CBS. Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981. Gewijzigd op 4 juli 2018. 2023.