

# Protocol ter borging van gepast gebruik emicizumab (Hemlibra®) in Nederland.

---

Datum: 04 september 2020

Versie: Definitief

Opgesteld door:

**Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaren (NVHB)**

Contactpersoon: Prof. Dr. K. Meijer (UMCG, lid NVHB)

Prof. Dr. H.C.J. Eikenboom (LUMC, voorzitter NVHB)

**Stichting HemoNED - Nederlands Hemofilie Register**

Contactpersoon: Dr. F.J.M. van der Meer (LUMC, voorzitter Stichting HemoNED)

**Zorginstituut Nederland (ZiNL)**

Contactpersoon: Dr. L. Timmers (Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad)

**Zorgverzekeraars Nederland (ZN)**

Contactpersoon: G. Steenberghe (Sr. Zorginkoper, Zorg en Zekerheid)

Contactpersoon: F. Logman (Adviseur end apotheker, Menzis)

---

## **Samenvatting:**

De Minister van VWS heeft het geneesmiddel emicizumab (Hemlibra®) op 20 maart 2019 uitgesloten van het verzekerde pakket bij de indicatie 'ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII'.<sup>[1]</sup> Voor de eerder geregistreerde indicatie 'hemofilie A patiënten met remmers tegen factor VIII' was emicizumab reeds automatisch ingestroomd in het basispakket. VWS heeft aangekondigd dat toepassing van emicizumab bij de sluisindicatie per 01-juli-2020 zal worden toegelaten tot het verzekerde pakket.<sup>[2]</sup>

Onderdeel van de wet- en regelgeving rondom toelating van geneesmiddelen tot het verzekerde pakket via de pakketsluis is het initiëren (indien noodzakelijk) dat maatregelen worden getroffen ter borging van het gepast gebruik van het geneesmiddel.<sup>[3]</sup> In het pakketadvies aan de Minister van VWS heeft Zorginstituut Nederland (ZiNL)<sup>[4]</sup> aangegeven het gebruik van emicizumab in Nederland actief te gaan volgen, waarbij specifiek wordt gekeken naar totstandkoming van gepast gebruik afspraken en de implementatie daarvan door de betrokken veldpartijen.

Vertegenwoordigers van zorgverzekeraars en hemofiliebehandelaren hebben het initiatief genomen om afspraken omtrent het gepast gebruik van emicizumab en de bijbehorende monitoring en rapportage in een protocol vast te leggen. Dit protocol heeft tot doel om te borgen dat het (gepast) gebruik van emicizumab in Nederland wordt gevolgd via het HemoNED register en dat hierover tijdige rapportage kan worden richting ZiNL, ten behoeve van monitoring van het gebruik van sluis geneesmiddelen.

## **Achtergrond:**

### *Aandoening*<sup>[5]</sup>

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. Door het X-gebonden overervingspatroon treft hemofilie A vrijwel uitsluitend mannen. Vrouwen die draagster zijn kunnen ook een verlaagd stollingsfactorgehalte hebben met over het algemeen milde symptomen. Op basis van de resterende factor VIII plasmaconcentratie wordt hemofilie A onderverdeeld in mild, matig-ernstig en ernstig. Bij milde hemofilie A is de resterende factor VIII plasmaconcentratie 5-40% (0,05-0,40 IE/ml), bij matig ernstige hemofilie A 1-5% (0,01-0,05 IE/ml) en bij ernstige hemofilie A < 1% (<0,01 IE/ml).

Volgens de Nederlandse richtlijn heeft 1 op de 5.000 mannen hemofilie in Nederland. Dit komt neer op een prevalentie groep van ongeveer 1.700 patiënten met hemofilie in 2018. Naar schatting heeft hiervan ongeveer 85% hemofilie A (~1.500). De Nederlandse beroepsgroep indiceert het aantal patiënten met ernstige hemofilie A op ongeveer de helft van het totale aantal hemofilie A patiënten (~750), waarvan ongeveer 30 patiënten remmende antistoffen ('remmers') hebben ontwikkeld. Dit komt neer op een totaal van 720 patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII.

### Huidige behandeling<sup>[5]</sup>

Er is momenteel geen curatieve behandeling beschikbaar voor hemofilie. De standaardbehandeling van patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII bestaat uit routineprofylaxe (substitutie) met factor VIII producten (intra veneus toegediend). Het doel van profylaxe is het handhaven van een zekere dalspiegel (> 0,01 IE/ml) om daarmee het aantal bloedingen te verminderen en op termijn de gewrichtsschade te beperken. Dit resulteert in minder orthopedische ingrepen en een verhoogde kwaliteit van leven en sociale participatie. Voor profylaxe wordt over het algemeen een dosering van 25-40 IE/kg factor VIII gehanteerd, welke vanwege de korte halfwaardetijd om de 2-3 dagen intra veneus wordt toegediend. De behandeling kan na een training doorgaans thuis plaatsvinden.

### Organisatie van zorg via hemofiliecentra

In 1999 heeft de toenmalige minister van VWS, de Beleidsvisie Hemofilie opgesteld. Daarin is een aantal ziekenhuizen aangewezen als Hemofiliebehandelcentrum (HBC). Naast hemofilie betrof deze concentratie van zorg ook andere erfelijke en verworven hemostase stoornissen die worden behandeld met stollingsfactorconcentraten, waaronder de ziekte van Von Willebrand, factor FVII-, FXI- en FXIII-deficiëntie. Dit leidde tot de huidige situatie, waarin alle erfelijke en verworven hemostase stoornissen behandeld worden in Hemofiliebehandelcentra.

Om de kwaliteit van de hemofiliezorg te garanderen, heeft de NVHB in de jaren 10, in samenwerking met Stichting Harmonisatie en Kwaliteit in de Zorg (HKZ) en de patiëntenvereniging NVHP, een landelijk systeem ontwikkeld van certificering na normering op basis van kwaliteitseisen. De Hemofiliebehandelcentra worden periodiek geïnspecteerd door beroepsgenoten en een professionele auditor. Na de eerste ronde visitaties in 2014 werd een zeven centra gecertificeerd. Inmiddels zijn er zes Hemofiliebehandelcentra, die op negen locaties zorg aan zowel kinderen als volwassenen met hemofilie bieden (Tabel 1).

Plaats	Hemofilie Behandelcentra	Locaties
1) Amsterdam	Academisch Medisch Centrum	Emma kinderziekenhuis AMC (kinderen) & Academisch Medisch Centrum (volw)
2) Rotterdam	Erasmus MC	EMC-Sophia (kinderen) & EMC centrum locatie (volw)
3) Groningen	Universitair Medisch Centrum Groningen	Beatrix kinderkliniek (kinderen) & UMCG (volw)
4) Leiden/Den Haag	Leids Universitair Medisch Centrum Haga Ziekenhuis, loc. Leyenburg	LUMC (volw & kinderen) Haga Ziekenhuis, loc. Leyenburg (volw)
5) Utrecht	Universitair Medisch Centrum Utrecht, Van Creveldkliniek-Hematologie	UMCU, Van Creveldkliniek-Hematologie (volw & kinderen)
6) Nijmegen/Eindhoven/Maastricht	Radboud Medisch Centrum, Maxima Medisch Centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum+	RadboudMC (volw & kinderen), MMC Veldhoven (kinderen) & MMC Eindhoven (volw), MUMC+ (volw & kinderen)

### Geneesmiddel:

Emicizumab is een recombinant geïmmuniseerde bispecifieke antistof met zowel affiniteit voor factor IX (FIX) als factor X (FX) en kan op die manier de functie van factor VIII (FVIII) overnemen. Belangrijke voordelige kenmerken van emicizumab zijn de grote biologische activiteit na subcutane toediening, de lange halfwaardetijd van circa 30 dagen en de verschillende antigeniciteit ten opzichte van FVIII zodat remmers geen nadelig effect zullen hebben. De geregistreerde indicatie van emicizumab betreft twee gebieden: hemofilie A met en zonder anti-FVIII antistoffen.

### Hemofilie A met anti-FVIII antistoffen

De HAVEN 1 was een fase I studie in 109 volwassenen patiënten met ernstige hemofilie A met remmers (Shima, 2016). Met een wekelijkse subcutane toediening werd een 87% reductie gezien van de Annualized Bleeding Rate (ABR) t.o.v patiënten zonder profylaxe. In vergelijking met patiënten met voorafgaande profylaxe met bypassing agents was dit 79%; 63% van de patiënten was volledig bloedingsvrij. De (nog niet gepubliceerde) HAVEN 2 is een fase III studie in 57 kinderen met ernstige hemofilie A met remmers (Young, 2017). Een reductie van het jaarlijks aantal bloedingen (ABR) van 99% werd gezien in vergelijking met patiënten met voorafgaande profylaxe met bypassing agents; 87% was volledig bloedingsvrij.

### Hemofilie A zonder anti-FVIII antistoffen

De HAVEN 3 was een fase III studie in 152 patiënten ≥12 jaar met ernstige hemofilie A zonder remmers (Mahlangu, 2018). Patiënten die vooraf op demand therapie stonden werden gerandomiseerd naar emicizumab 1.5 mg/kg/week (groep A, N=36) of 3.0 mg/kg elke 2 weken (groep B, N=35) of geen profylaxe (groep C, N=18). Patiënten die vooraf profylactisch werden behandeld, kregen emicizumab 1.5 mg/kg/week (groep D, N=48). De ABR was 1.5 (CI 0.9-2.5) in groep A, 1.3 (CI 0.8-2.3) in groep B en 38.2 (CI 22.9-63.8) in groep C. Het percentage patiënten dat bloedingsvrij was bedroeg 56% in groep A en 60% in groep B. In de 48 patiënten in groep D was de ABR 68% lager met emicizumab dan tijdens FVIII profylaxe. Er waren geen trombotische events, geen microangiopathie en geen anti-drug antistoffen.

## **Protocol gepast gebruik:**

### ***Definitie gepast gebruik***

De beroepsgroep NVHB heeft gedefinieerd welke patiënten in aanmerking komen voor behandeling met emicizumab.

Aanbevelingen emicizumab:

- Behandel patiënten **met remmers** en een bloedingsneiging met emicizumab (SORT B)
- Overweeg in patiënten met hemofilie A **zonder remmers** emicizumab als profylaxe in plaats van FVIII (SORT B)

### **Overwegingen Hemofilie met remmers**

*Remmers waarbij ITI is gefaald dan wel niet zinvol is*

De drastische reductie in het aantal bloedingen tijdens emicizumab behandeling in patiënten met remmers die gefaald zijn op ITI, geeft emicizumab een voorkeurspositie in deze patiënten categorie.

### *Nieuwe remmers*

Er zijn nog veel vragen die niet beantwoord kunnen worden rondom ITI en het gebruik van emicizumab. Het bestaan van remmers gaat gepaard met een hogere mortaliteit en meer kans op trombose door frequente bypassing therapie. ITI met uitschakelen van de remmer blijft daarom een belangrijke therapie. Het is bekend dat er een hoog bloedingsrisico bestaat tijdens ITI (Hay, 2012). Hoewel ITI een exclusiecriteria was in de HAVEN 1 en 2 studies, is het gelijktijdig gebruik van emicizumab naast ITI in staat om de bloedingen drastisch te reduceren. Het enige nadeel van de Nederlandse low-dose ITI strategie (dat wil zeggen meer bloedingen) uit de International ITI studie (Hay, 2012) komt hiermee te vervallen. Het is echter onbekend of een blijvende exposure aan FVIII nodig is om de tolerantie te behouden. Het is mogelijk dat de verworven tolerantie verloren gaat wanneer er geen regelmatige exposure aan FVIII plaatsvindt. Aangezien er nog niet voldoende lange termijndata zijn, heeft het nu de voorkeur om bij nieuwe remmer-vorming primair te streven naar immuun tolerantie. Gelijktijdige behandeling van emicizumab is zeer goed mogelijk, wat ook de mogelijkheid biedt voor een low-dose ITI protocol.

Bij milde hemofilie A patiënten met remmers is emicizumab geïndiceerd zolang er een bloedingsneiging is bij verlaging van de endogene FVIII.

### **Hemofilie zonder remmers**

Het gebruiksgemak (eenmaal per week tot eenmaal per 4 weken subcutaan) en de effectiviteit (vergelijkbaar met een milde hemofilie patiënt met een FVIII van 30%) maakt emicizumab een aantrekkelijk alternatief voor FVIII concentraat. Tromboembolische risico's (myocardinfarct) lijken in niet-remmer patiënten alleen voor te komen in patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Het is onbekend wat er met de tolerantie tegen FVIII gebeurt wanneer exclusief met emicizumab wordt behandeld; ook is niet bekend of er remmer activiteit kan optreden na re-exposure met FVIII bij bloedingen of ingrepen. Toediening van FVIII concentraat naast emicizumab is goed mogelijk met dezelfde dosering als in bestaande protocollen, aangezien de affiniteit van exogeen FVIII binnen het intrinsieke tenase vele malen hoger is dan van emicizumab.

Vooralsnog adviseren wij emicizumab niet te gebruiken in patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico.

Wij adviseren een geleidelijke introductie van emicizumab, in een patiënt met congenitale hemofilie A die:

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

NB: emicizumab heeft vooralsnog GEEN plaats bij de behandeling van verworven hemofilie A.

### ***Evaluatie behandelresultaat (start/stop criteria)***

Behandelsucces van profylactische behandeling van hemofilie A wordt gemeten door beoordeling van bloedingsfrequentie, bijwerkingen en gebruiksgemak. Die beoordeling is onderdeel van de zesmaandelijke evaluatie die bij hemofiliepatiënten op thuisbehandeling, conform de HKZ kwaliteitsnormen, wordt uitgevoerd.

Het startcriterium is, naast de indicatie 'profylaxe bij hemofilie A' en het advies om vooralsnog emicizumab niet te gebruiken in patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, de wens van patiënten en behandelaar om verbetering te bewerkstelligen in behandelresultaat. Naar verwachting zal dat meestal berusten op de wens om gebruiksgemak te verbeteren.

Stopcriterium is de beoordeling van patiënt en behandelaar dat het behandel succes van emicizumab kleiner is dan dat deze individuele patiënt te verwachten heeft van factor VIII concentraat.

**Monitoring via Nederlands hemofilie register (HemoNED)**

Om het gepast gebruik van emicizumab in de Nederlandse behandelpraktijk te kunnen volgen zal bij Stichting HemoNED informatie uit het Nederlandse Hemofilie register worden opgevraagd.

Van patiënten in het register die behandeld worden met emicizumab zullen parameters uit de beknopte dataset (2016) worden opgevraagd. In overleg met de beroepsgroep is gekozen voor de volgende parameters: diagnose, frequentie en aantal eenheden per toediening, aantal bloedingen, bijwerkingen, en wisseling van en naar emicizumab (naar en van factor VIII).

Tabel 2 laat de geselecteerde parameters uit de beknopte dataset zien; in rood de data die kunnen worden opgeleverd voor beoordeling van gepast gebruik.

Tabel 2: Parameters beknopte dataset HemoNED register		
Register: Baseline	Register: Prospectieve data	Digitaal logboek (app)
<u>Persoonsgegevens patiënt</u> - Leeftijd - Geslacht  <u>Diagnose</u> - Diagnose - Ernst van de aandoening (matig/ernstig of ernstig)  <u>Klinische informatie</u> - Remmer (nooit/ooit/nu) - Overlijden (alleen prospectief)  <u>Behandelplan</u> - Datum (wijziging) behandelplan - Profylaxe: dosering, frequentie - Aantal 'exposure days': op startdatum inclusie register, cumulatief	<u>Complicaties en bijwerkingen</u> - Datum optreden event - Allergic or other acute event - Poor efficacy event - Surgical procedures - Severe bleedings - specifieke emicizumab bijwerkingen: huidreacties - trombotische events	<u>Toediening medicatie</u> - Reden van toediening - Aantal eenheden - Reden voor switch  <u>Bloedingen</u> - Soort bloeding - Locatie - Ernst

Op basis van de gegevens uit het register zal het naar verwachting mogelijk zijn om een uitspraak te doen of emicizumab conform de NVHB plaatsbepaling wordt toegepast en of er sprake is van gepast gebruik.

**Rapportage**

Jaarlijks zal door HemoNED op geaggregeerd niveau gerapporteerd worden over het gepast gebruik van emicizumab in Nederland. In deze rapportage zullen in ieder geval de volgende zaken aan de orde komen:

- Totaal aantal emicizumab gebruikers (onderscheid naar patiënten met en zonder remmers).
- Verandering in aantal emicizumab gebruikers over tijd (starters en stoppers).
- Gegevens over emicizumab behandeling (o.a. datum (wijziging) behandelplan; profylaxe - dosering, frequentie; aantal 'exposure days').
- Prospectieve registerdata (mbt. complicaties, bijwerkingen en bloedingen)

De rapportage zal openbaar zijn en ter beschikking worden gesteld aan Zorgverzekeraars Nederland en het Zorginstituut. In totaal zullen vier rapportages worden aangeleverd, met in achtneming van het volgende tijdschema:

- Eerste rapportage: januari 2021 (6 maanden na instroom verzekerde pakket)
- Tweede rapportage: juli 2021 (1 jaar na instroom verzekerde pakket)
- Derde rapportage: juli 2022 (2 jaar na instroom verzekerde pakket)
- Vierde rapportage: juli 2023 (3 jaar na instroom verzekerde pakket)
- Vijfde rapportage: januari 2024 (mits alle data volledig)

Oplevering van de rapportages zal door HemoNED zelf in gang gezet worden. Contactpersonen binnen Stichting HemoNED zijn:

Felix van der Meer (voorzitter): [F.J.M.van\\_der\\_Meer@lumc.nl](mailto:F.J.M.van_der_Meer@lumc.nl)  
 Geertje Goedhart (projectcoördinator): [G.Goedhart-de\\_Wolf@lumc.nl](mailto:G.Goedhart-de_Wolf@lumc.nl)

## Referenties

---

<sup>1</sup> Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 12 maart 2019, kenmerk 1494177-187937-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met het geneesmiddel emicizumab. *Staatscourant*, Nr. 14749; 19 maart 2019.

<sup>2</sup> Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 8 juni 2020, kenmerk 1687637-205138-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de opname van het geneesmiddel emicizumab in het Basispakket. *Staatscourant*, Nr. 31631; 16 juni 2020.

<sup>3</sup> Besluit van 23 april 2018, houdende wijziging van het Besluit zorgverzekering in verband met regels voor de toelating van geneesmiddelen tot het basispakket. *Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden. Jaargang 2018; Nr. 131.*

<sup>4</sup> Zorginstituut Nederland. Pakketadvies emicizumab (Hemlibra®). 17 februari 2020

<sup>5</sup> Farmacotherapeutisch rapport emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII. Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen. *Zorginstituut Nederland. 11 november 2019. Status: Definitief.*

<sup>6</sup> Hemofilie behandelcentra. Website Nederlandse Vereniging voor Hematologie. *Geraadpleegd 30 juli 2020.*