



WAR CG notulen emicizumab (Hemlibra®)

emicizumab (Hemlibra®), eerste bespreking

22 juli 2019

FT Rapport

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De eerste referent is van mening dat in het rapport goed is verwoord wat de mogelijke voordelen van het product zijn, ten opzichte van factor VIII profylaxe. Er is overall gekeken naar de reductie van het aantal bloedingen per jaar, maar er zijn geen gegevens op individueel patiëntniveau beschikbaar. Hierdoor kan het effect van het middel mogelijk overschat worden.

De referent denkt dat deze gegevens van individuele patiënten bij de fabrikant wel bekend zijn en stelt voor deze bij de fabrikant op te vragen. Op basis van deze gegevens kan een analyse uitgevoerd worden.

De secretaris zegt toe de gegevens bij de fabrikant op te vragen.

- Het grootste deel van de patiënten haalt het door de beroepsgroep gestelde behandeldoel van nul tot maximaal drie bloedingen per jaar al met factor VIII profylaxe. De vraag is wat de klinische relevantie van deze geobserveerde reductie met emicizumab is. De beroepsvereniging verwacht dat het aantal bloedingen met dit middel minder zal zijn, en ziet een voordeel met name voor patiënten die moeilijk bloedingsvrij te krijgen of te prikken zijn.
- De tweede referent vult aan dat in drie van de vier studiearmen is vergeleken met patiënten die geen profylaxe gebruiken. De focus ligt hier op studiearm waarin een vergelijking is gemaakt tussen 48 patiënten die profylaxe met factor VIII kregen en vervolgens werden overgezet naar profylaxe met emicizumab.
- Het woord 'annualized' in het begrip Annualized Bleeding Rate is onterecht vertaald als jaarlijks. Het woord 'annualized' heeft meer de betekenis van de geschatte omvang van het aantal bloedingen als de onderzoeksperiode wordt geëxtrapoleerd naar een jaar. In het rapport moet dit correct benoemd worden.
- Het is een goed ontworpen product dat gedeeltelijk doet wat factor VIII profylaxe ook doet. De lange termijn gegevens ontbreken echter en met name de lange termijn veiligheid is onduidelijk. Er zijn trombotische complicaties geweest bij gelijktijdig gebruik met bypassing agents. Dit is nog geen geruststelling dat dit niet bij patiënten zonder remmers voorkomt. Zeker gezien het kleine aantal patiënten in de studie die slechts een half jaar zijn gevolgd. Er is nog onzekerheid over het effect van emicizumab op monitoring en tijdens chirurgische ingrepen. Bij een operatieve ingreep moet mogelijk factor VIII profylaxe worden bijgegeven bij een doorbraakbloeding. Het is onduidelijk of dit op de lange termijn problemen kan geven in de remmervorming.

De eerste referent vult aan dat niet duidelijk is waar doorbraakbloedingen zich voordoen en de ernst hiervan. Ook de wijze

waarop de patiënt de doorbraakbloeding rapporteert, is onduidelijk. Deze vraag dient aan de fabrikant gesteld te worden.

- Ook is onduidelijk of de antistoffen tegen emicizumab op de lange termijn toenemen.
- Een aantal leden merkt op dat de de onderbouwing zeer mager is. De vergelijking berust slechts op 48 patiënten en bovendien zijn geen individuele patiëntengegevens beschikbaar.
- ZIN merkt op dat de intra-patiënt vergelijking van emicizumab met factor VIII inderdaad op 48 patiënten berust, maar dat in totaal 150 mensen aan de HAVEN studie hebben meegedaan. Uit deze studie-armen komt wel naar voren dat het om een effectieve therapie gaat met duidelijke effecten op ABR. Een WAR lid merkt op dat het een probleem is dat in deze andere studiearmen helaas geen vergelijking met de gebruikelijke factor VIII profylaxe is gemaakt.
- Door de genoemde onzekerheden hebben leden moeite met de conclusie dat het voldoet aan de stand van de wetenschap. Het enige dat naar voren komt, is dat het middel voor de patiënten veel prettiger is in het gebruik. De patiënten halen hun behandeldoel al met factor VIII.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2020010304

Conclusie

De WAR stelt de registratiehouder te vragen wat de reden is dat geen direct vergelijkende studie is uitgevoerd. Doordat de klinische gegevens beperkt zijn kan moeilijk een schatting worden gemaakt van de effecten. Ook de langetermijn ervaring ontbreekt. De WAR vindt dit onvoldoende en vraagt de fabrikant de vragen te beantwoorden en de tekst over de onderzoekstechnieken scherper te formuleren.

Budget Impactanalyse

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- De eerste referent vindt het een helder geschreven stuk en kan de berekeningen volgen.
- Er zijn meerdere onzekerheden van belang. Hoeveel prevalentie patiënten gaan dit middel gebruiken en in welke frequentie van toediening? Daarnaast: wat is de prijs van factor VIII profylaxe? Deze onzekerheden zijn behoorlijk van invloed. Dit moet zichtbaar worden gemaakt in de rapportage.
- De eerste referent vindt dat de onderhandelde prijs meegenomen moet worden in de berekeningen. Omdat deze informatie vertrouwelijk is, moet gezocht worden naar een format waarin deze informatie wel beschikbaar is en de berekening in de WAR getoetst kan worden.
- Ook de tweede referent vindt het een prima uitgevoerde BIA en sluit zich aan bij de eerste referent.
- In de aannames moet worden meegenomen dat de groei van de patiëntenpopulatie overschat is, omdat er geen sterfte is meegenomen in de berekening. In de aannames moet genoemd

worden dat patiënten die 'on demand' behandeld worden niet worden meegenomen. Als de verpakking gedeeld kan worden om verspilling te voorkomen, dient dit ook in de aannames meegenomen te worden. ZIN is in de berekening ervan uitgegaan dat de restanten weggegooid worden.

- De tweede referent is er niet zeker van dat de onderhandelde prijs in een BIA-rapport mag worden meegenomen.
- Gevraagd wordt of een FE nodig is. Heeft het ministerie voldoende aan de BIA om met de fabrikant te kunnen onderhandelen over de prijs? De secretaris reageert dat bij gelijke waarde is afgesproken dat geen FE wordt uitgevoerd. In het advies moet zichtbaar worden gemaakt dat er sprake is van onderhandelde prijzen voor factor VIII.
- Misschien moet in de onderhandelingen gevraagd worden om een register.
-
- Meegenomen moet worden dat 53% van de patiënten de norm van meer dan 80% therapietrouw heeft behaald.

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de aanpak van de BIA. De informatie van de fabrikant wordt afgewacht en een reguliere tweede bespreking wordt geagendeerd.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2020010304

emicizumab (Hemlibra®), tweede bespreking

28 oktober 2019

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2020010304

Farmacotherapie

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar. In de eerste bespreking zag de WAR een minderwaarde op basis van onvoldoende gegevens. Inmiddels is het bewijs uitgebreid. Naar mening van ZIN wordt nu voldoende onderbouwd dat profylaxe met subcutaan emicizumab ten minste even effectief is in het voorkomen van bloedingen als profylactische behandeling met intraveneus factor VIII. Er is geen toename van ongunstige effecten. Daarmee voldoet emicizumab aan de stand van wetenschap en praktijk.

De vraag ligt voor of men een default klinische relevantiegrens mag hanteren van 1,25 of lager (non-inferioriteit). De studies zijn niet opgezet als non-inferioriteit, maar dit zou veel uitmaken voor de NMA. Op dit moment vindt afwaardering plaats op een grens van 0,75. Voorts wordt gevraagd of de WAR zich kan vinden in de beschrijving en de wijze van graden van de NMA, de overige aanpassingen, de conceptbrieven en de eindconclusie.

Discussie

De WAR heeft de volgende vragen en opmerkingen:

- Het extra bewijs dat is aangeleverd, geeft een betere onderbouwing van de effectiviteit van emicizumab.
- De default klinische relevantiegrens van 1,25 is akkoord. De manier van graden door de NMA was streng waardoor het oordeel uitkomt op zeer laag. Dat strookt niet met de waargenomen effecten. Ook de intra-patiënt vergelijking is te streng en mag naar boven toe worden bijgesteld. De referent heeft nog enkele tekstuele opmerkingen.
- De conclusies van ZIN zijn gerechtvaardigd op basis van intra-patiënt vergelijking. Er zijn geen direct vergelijkende studies tussen profylaxe factor VIII en emicizumab. De additionele netwerk meta-analyse alsmede de door de fabrikant aangeleverde analyses geven meer steun aan de conclusie dat emicizumab net zo effectief is. Op pagina 16/45 van het rapport blijkt overigens dat in één van de drie armen van het netwerk, emicizumab werd gegeven aan patiënten die eerder on demand profylaxe factor VIII hadden gekregen. Dat laat zich niet zo goed vergelijken.
- De onzekerheid betreft vooral de veiligheid op langere termijn voor de groep patiënten zonder remmer. Het gaat immers om een ander type behandeling. Chirurgische data ontbreken nog en men kan het effect niet goed monitoren. In het rapport zou nog wat meer ingegaan mogen worden op de onzekerheden op langere termijn. De referent kan helpen met de tekst hierover.
- Alles wegende, inclusief het gebruiksgemak en de reactie van de beroepsgroep, kan men niet om emicizumab heen. De beroepsgroep wil het middel langzaam introduceren bij patiënten die slecht zijn te prikken en voor wie minder frequente toediening subcutaan een groot voordeel biedt.

- Gewezen wordt op de tekst halverwege pagina 17 over mogelijke selectiebias. Het is echter geen bias, doch selectie. Dat is een kwestie van indirectness in plaats van risico op bias. Er zou dus eerder afgewaardeerd moeten worden op indirectness dan op designbeperking. Verder wordt in de tekst gesproken over een lagere power die kan leiden tot een overschatting, maar dit kan ook tot een onderschatting leiden.

Zorginstituut Nederland
Bedrijfsdiensten
Automatisering

Onze referentie
2020010304

Conclusie

De WAR beantwoordt alle vragen van ZIN over de FT positief.

BIA

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar. Het concept behoeft nog aanpassing vanwege patiënten die in de loop van het jaar instromen.

De vraag ligt voor of de WAR zich kan vinden in de aanpassingen in de BIA, de conceptbrieven en de eindconclusie van de BIA.

Discussie

Vanuit de WAR wordt hierover het volgende opgemerkt:

- In de eerste bespreking lag een goed BIA-rapport voor en daar is weinig aan veranderd.
- Een punt van aandacht is dat het cohort niet blijft groeien omdat er ook patiënten zullen overlijden. De acht nieuwe patiënten die er jaarlijks bijkomen door geboorte, hoeven dus niet meegenomen te worden.
- Er wordt gesproken over mogelijk gebruiksgemak. Het woord "mogelijk" kan vervallen omdat de FT duidelijk is over de meerwaarde op dit punt.
- In de eindconclusie kan de zin over inkoop van factor VIII worden aangepast naar: 'Daarmee zou de totale budget impact bij massaal overstappen naar Hemlibra® feitelijk veel hoger kunnen zijn dan in dit rapport berekend kon worden.'
- Voor factor VIII is de therapietrouw laag. In de BIA is uitgegaan van 100% en daardoor wordt het verschil tussen de oude en de nieuwe behandeling onderschat. Eventueel kan aan de tekst worden toegevoegd dat het waarschijnlijk een overschatting is van de therapietrouw. Aanvankelijk was een inclusie criterium dat patiënten therapietrouw waren, maar dat is tijdens de studie vervallen. De werkelijke therapietrouw blijft onduidelijk.
- Met het oog op de consistentie, zou systematisch nagegaan moeten worden of er kortingen zijn en hoe die in de BIA's kunnen worden verwerkt. Het meenemen van aspecten als kortingen en therapietrouw maakt de BIA complexer. Men zou daarin echter één lijn moeten trekken. Dit heeft de aandacht van ZIN.

Conclusie

De WAR beantwoordt alle vragen van ZIN over de BIA positief.