Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

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
Noraly Stam
warcg@zinl.nl

2023004477

Onze referentie
2023004477

Datum 9 januari 2025
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel efanesoctocog alfa (Altuvoct®) bij hemofilie A.

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van efanesoctocog alfa (Altuvoct®) voor de behandeling van hemofilie A. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van efanesoctocog alfa in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Hemofilie A is een zeldzame, erfelijke, stollingsstoornis. Door een tekort van stollingsfactor VIII stolt het bloed niet goed. Daardoor hebben patiënten met hemofilie een grotere kans op bloedingen en blauwe plekken. In Nederland zijn er ongeveer 1400 patiënten met hemofilie A. Patiënten kunnen profylactisch worden behandeld met factor VIII producten of met emicizumab. Daarnaast worden de factor VIII producten ook gebruikt voor *on demand* behandeling van (doorbraak)bloedingen.

Geregistreerde indicatie
Efanesoctocog alfa (Altuvoct®) is geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Het middel kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen.

Claim registratiehouder
Efanesoctocog alfa (Altuvoct®) voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten van alle leeftijden met hemofilie A heeft een gelijke waarde ten opzichte van standaardbehandeling met emicizumab (Hemlibra®).

Omdat de factor VIII producten ook worden beschouwd als standaard profylactische behandeling en deze middelen, net als efanesoctocog alfa, kunnen worden ingezet als *on demand* behandeling, heeft het Zorginstituut tevens de waarde van efanesoctocog alfa ten opzichte van de factor VIII producten bepaald. Hierbij speelt mee dat het Zorginstituut eerder heeft geoordeeld dat emicizumab ten minste een gelijke waarde heeft ten opzichte van de factor VIII producten als profylactische behandeling bij hemofilie A.

Pakketadvies
Het Zorginstituut adviseert u om efanesoctocog alfa (Altuvoct®) voor de volledige geregistreerde indicatie, namelijk de behandeling en profylaxe van bloedingen bij

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
9 januari 2025

Onze referentie
2023004477

patiënten met hemofilie A, op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van de standaardbehandeling met factor VIII producten. Dit advies is in lijn met de eerdere adviezen voor emicizumab. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat efanesoctocog alfa bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Bij de profylaxe en behandeling van bloedingen heeft efanesoctocog alfa tenminste een gelijke waarde ten opzichte van de factor VIII producten. Voor de profylaxe van bloedingen heeft efanesoctocog alfa een gelijke waarde met emicizumab.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria[1]: effectiviteit[2], kosteneffectiviteit[3], noodzakelijkheid[4] en uitvoerbaarheid[5]. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

Uit de resultaten van de niet-gerandomiseerde, open-label, fase-3 XTEND-1 studie bij volwassenen met ernstige hemofilie A blijkt dat efanesoctocog ten minste even effectief is in het voorkomen van bloedingen ten opzichte van de factor VIII producten. Op basis van het werkingsmechanisme verwacht het Zorginstituut dat efanesoctocog alfa ook werkzaam zal zijn in patiënten met matig-ernstige hemofilie A, ondanks dat deze patiënten niet in de XTEND-1 studie zaten. Uit de resultaten van de XTEND-1 studie blijkt verder dat efanesoctocog alfa ook kan worden ingezet als *on-demand* behandeling voor (doorbraak) bloedingen en in de perioperatieve setting. Het bijwerkingenprofiel van efanesoctocog alfa is vergelijkbaar met dat van de factor VIII producten. De resultaten van de XTEND-kids studie bevestigen dat het middel ook bij kinderen kan worden ingezet.

Gezien er in eerdere beoordelingen van het Zorginstituut een gelijke waarde tussen emicizumab profylaxe en factor VIII profylaxe is geconcludeerd, acht het Zorginstituut efanesoctocog alfa ook als een gelijkwaardig alternatief voor emicizumab profylaxe.

---

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

[2] Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

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

[4] Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

[5] Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
9 januari 2025

Onze referentie
2023004477

Het Zorginstituut concludeert dat efanesoctocog alfa bij de eerder genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Bij de profylaxe en behandeling van bloedingen heeft efanesoctocog alfa tenminste een gelijke waarde ten opzichte van factor VIII. Voor de profylaxe van bloedingen heeft efanesoctocog alfa een gelijke waarde met emicizumab.

Kosteneffectiviteit
Vanwege de gelijke waarde is een beoordeling van de kosteneffectiviteit niet aan de orde.

Budgetimpactanalyse
Het Zorginstituut schat in dat er 139 patiënten profylactisch en 251 patiënten *on demand* behandeld zullen worden met efanesoctocog alfa voor hemofilie A in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op € 67.170 tot € 214.865 voor profylactische behandeling en € 1.288 tot € 4.120 voor *on demand* behandeling. Deze kosten zijn afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van patiënten. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 27,2 miljoen voor profylactische behandeling en €940.648 voor on demand behandeling in het derde jaar.

Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van de factor VIII producten en emicizumab resulteert de budgetimpact op basis van de lijstprijzen in jaar 3 in een besparing van € 28,3 miljoen. Het Zorginstituut benadrukt echter dat de onderhandelde prijzen van de factor VIII producten en emicizumab aanzienlijk lager zullen zijn dan de lijstprijzen. Hierdoor valt de budgetimpact van efanesoctocog alfa in werkelijkheid hoger uit. Ook bestaat er onzekerheid over de marktpenetratie.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport en budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,

Mark Jansen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport efanesoctocog alfa (Altuvoct®) bij de behandeling van hemofilie A

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | december 2024

Colofon

Zaaknummer	2024029861
Volgnummer	2024034242
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) NStam@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. drs. T.S. van Rossum
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Afkortingen	**5**
	Samenvatting	**6**
1	**Inleiding**	**8**
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling[2]	10
1.2.5	Voorgestelde plaats in de behandeling voor efanesoctocog alfa	10
2	**Methode systematisch literatuuronderzoek**	**12**
2.1	Vraagstelling	12
2.1.1	PICO	12
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	12
2.2	Zoekstrategie	13
2.3	Selectiecriteria	13
3	**Resultaten**	**14**
3.1	Resultaten literatuursearch	14
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	14
3.2.1	Efanesoctocog alfa vs. factor VIII	14
3.3	Gunstige effecten interventie	15
3.3.1	Intra patiënt vergelijking efanesoctocog alfa t.o.v. factor VIII	15
3.3.2	Vergelijking efanesoctocog alfa profylaxe t.o.v. emicizumab profylaxe	16
3.3.3	Overige overwegingen	17
3.4	Ongunstige effecten	19
3.4.1	Overige overwegingen	19
3.5	Ervaring	20
3.6	Toepasbaarheid	20
3.7	Gebruiksgemak	20
4	**Eindbeoordeling**	**22**
4.1	Bespreking relevante aspecten	22
4.2	Eindconclusie	23
	Bijlage 1: Zoekstrategie	**24**
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	**25**
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	**26**
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	**27**
	Bijlage 5: Baseline tabel	**28**
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	**29**

Bijlage 7: GRADE evidence profiel **30**

Literatuur **31**

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ABR	Jaarlijkse aantal behandelde bloedingen
aPCC	geactiveerd protrombinecomplex-concentraat
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDAVP	Desmopressine
EHT	verlengde halfwaardetijd
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
MAIC	matching-adjusted indirect comparison
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NVHB	Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
Remmers	Remmende antistoffen tegen factor VIII
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SHT	standaardhalfwaardetijd
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TEAE	treatment-emergent adverse events
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van efanesoctocog alfa (Altuvoct®) bij de behandeling van hemofilie A. Efanesoctocog alfa is daarbij vergeleken met factor VIII en emicizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Efanesoctocog alfa (Altuvoct®) is geregistreerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Het kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen. De registratiehouder claimt een gelijke waarde met emicizumab (Hemlibra®) voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten van alle leeftijden met hemofilie A. Emicizumab kan echter niet worden ingezet als on-demand behandeling van bloedingen, hiervoor zijn momenteel standaardhalfwaardetijd (SHT) en verlengde halfwaardetijd (EHT) factor VIII producten aangewezen.

Op basis van de behandelopties beschreven in de Nederlandse richtlijn zal de inzet van efanesoctocog alfa voornamelijk een alternatief zijn voor factor VIII profylaxe of emicizumab profylaxe bij patiënten zonder remmers, waarbij emicizumab profylaxe momenteel het meest wordt ingezet. Daarnaast kan efanesoctocog alfa ook ingezet worden als alternatief voor on-demand behandeling van (door)braak bloedingen met de momenteel beschikbare factor VIII substitutietherapieën. In vergelijking met profylaxe met emicizumab of factor VIII producten is de on-demand inzet van factor VIII producten in absolute aantallen relatief beperkt (zie budgetimpactanalyse). Het Zorginstituut richt zich in deze farmacotherapeutische beoordeling daarom op de vergelijking van efanesoctocog alfa profylaxe t.o.v. factor VIII profylaxe en emicizumab profylaxe.

De best beschikbare gegevens voor het bepalen van de effectiviteit van efanesoctocog alfa bij ernstige hemofilie A zonder remmers zijn gebaseerd op de intra-patiënt vergelijking van de XTEND-1 studie bij volwassenen. Op basis van deze vergelijking resulteert gebruik van efanesoctocog alfa in een mogelijk klinisch relevante verlaging van de geschatte, model-gebaseerde, jaarlijkse ABR van -2,30 (95%BI:-3,49; -1,11) t.o.v. factor VIII. De rate ratio voor dit verschil is 0,23 (95%BI: 0,13;0,42). Het aantal patiënten zonder behandelde bloedingen steeg bij gebruik van efanesoctocog alfa met 22,1% t.o.v. factor VIII profylaxe (RR: 1,53 (95%BI:1,12; 2,10)). Deze resultaten met betrekking tot de ABR en het aantal patiënten zonder behandelde bloedingen dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, onder andere vanwege de observationele opzet van de XTEND-1 intra-patiënt studie waarbij een controlegroep ontbreekt. Daarnaast zaten er alleen patiënten met ernstige hemofilie A en geen patiënten met matig-ernstige hemofilie A in de XTEND-1 studie. Het Zorginstituut verwacht op basis van het werkingsmechanisme echter dat efanesoctocog alfa ook effectief zal zijn in patiënten met matig-ernstige hemofilie en een indicatie voor profylaxe, aangezien de effectiviteit bij ernstige hemofilie bewezen is. Voor het bepalen van de kwaliteit van leven was geen intra-patiënt data beschikbaar, maar suggereren de resultaten in de gehele arm A (n=133) van de XTEND-1 studie dat behandeling met efanesoctocog alfa resulteert in ten minste een numerieke verbetering op de Haem-A-Qol physical health score na 52 weken t.o.v. baseline.

Qua ongunstige effecten was het veiligheidsprofiel van efanesoctocog alfa vergelijkbaar met andere factor VIII producten.

Uit de resultaten van de XTEND-1 studie blijkt verder dat efanesoctocog alfa ook kan worden ingezet als on-demand behandeling voor (doorbraak) bloedingen en in de perioperatieve setting. In bijna alle gevallen werd de respons op efanesoctocog alfa als goed of uitstekend beoordeeld. Deze resultaten zijn ten minste vergelijkbaar met de momenteel beschikbare factor VIII producten.

De resultaten van de XTEND-kids studie bevestigen dat de effecten van efanesoctocog alfa qua gunstige en ongunstige effecten consistent zijn bij volwassenen en kinderen.

Tezamen genomen ondersteunen de beschikbare gegevens een gelijke waarde tussen efanesoctocog alfa en factor VIII. Gezien er in eerdere beoordelingen van het Zorginstituut een gelijke waarde tussen emicizumab profylaxe en factor VIII profylaxe is geconcludeerd, acht het Zorginstituut efanesoctocog alfa ook als een gelijkwaardig alternatief voor emicizumab profylaxe.

Het Zorginstituut concludeert daarom dat efanesoctocog alfa bij behandeling van patiënten met hemofilie A zonder remmers voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Efanesoctocog alfa heeft bij de profylaxe en behandeling van bloedingen tenminste een gelijke waarde t.o.v. factor VIII. Voor de profylaxe van bloedingen heeft efanesoctocog alfa een gelijke waarde met emicizumab.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 oktober 2024

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van efanesoctocog alfa bij hemofilie A t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam: efanesoctocog alfa (Altuvoct®)[1]
Geregistreerde indicatie: Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Efanesoctocog alfa kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen.
Claim van de registratiehouder: Efanesoctocog alfa heeft een therapeutische gelijke waarde t.o.v. emicizumab (de standaardbehandeling in Nederland) voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten van alle leeftijden met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).
Doseringsadvies: De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en ernst van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt. De aanbevolen dosering voor de reguliere profylaxe voor volwassenen en kinderen is 50 I.E./kg efanesoctocog alfa eenmaal per week. Voor on-demand behandeling is dit een enkele dosis van 50I.E./kg.
Samenstelling: Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.
Werkingsmechanisme: Efanesoctocog alfa is een substitutietherapie van factor VIII. Geactiveerde factor VIII werkt als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waardoor de conversie van factor X in geactiveerde factor X wordt versneld. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Vervolgens zet trombine fibrinogeen om in fibrine en kan een stolsel gevormd worden. Hemofilie A is een X-gebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling, veroorzaakt door verlaagde functionele factor VIII:C-waarden en resulterend in bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van een ongeluk of chirurgisch trauma. Door substitutietherapie wordt de factor VIII-waarde in plasma verhoogd, waardoor tijdelijk de factordeficiëntie wordt gecorrigeerd en de bloedingsneigingen worden verholpen. Het verschil tussen efanesoctocog alfa en andere factor VIII-producten is de langere halfwaardetijd. Deze is ongeveer 4 maal langer in vergelijking met standaardhalfwaardetijd (SHT) factor VIII producten en ongeveer 2,5-3 maal langer in vergelijking met verlengde halfwaardetijd (EHT) factor VIII producten.
Bijzonderheden: Op 23 mei 2019 heeft het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) efanesoctocog alfa aangewezen als weesgeneesmiddel voor de behandeling van hemofilie A. Op 17 juni 2024, heeft het EMA een handelsvergunning gegeven voor efanesoctocog alfa voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten van alle leeftijden met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Bij het verlenen van de marktautorisatie van efanesoctocog alfa is de weesindicatie van efanesoctocog alfa herzien en behouden. Op 25 juni 2024 heeft de Minister van

Volksgezondheid Welzijn & Sport (VWS) efanesoctocog alfa in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst.

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 [2].

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 bloedingsneiging van het kind [3].

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 intracraniële bloeding bij hemofilie patiënten is de meest gevreesde bloedingscomplicatie en gaat gepaard met een hoge mortaliteit, voornamelijk bij pasgeborenen [2, 3].

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) [2]. 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.

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 [2].

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Volgens de jaarrapportage 2023 van HemoNED zijn in 2023 1467 patiënten met hemofilie A geregistreerd in het register. Van deze 1467 patiënten had 42% van de patiënten ernstige hemofilie A (n=613), 16% matige hemofilie A (n=236), en 42% milde hemofilie A (n=617). Van één patiënt was de ernst van de aandoening niet gerapporteerd [4]. Van 1259 hemofilie A patiënten in de HemoNED jaarrapportage 2023 was bekend of zij remmers hebben (gehad). 1069 (85%) heeft nooit remmers gehad, 173 (14%) heeft dit nu of in het verleden gehad en bij 17 (1%) van de patiënten is door de zorgverlener geregistreerd dat het onbekend is of zij remmers hebben (gehad). Remmende antistoffen tegen factor VIII (remmers) kunnen ontstaan na behandeling met factor VIII substitutieproducten. Factor VIII producten zijn dan niet meer- of verminderd werkzaam.

Uit de gegevens uit het HemoNED register 2022 en 2023 kan afgeleid worden dat er jaarlijks gemiddeld 36 patiënten gediagnosticeerd worden met hemofilie A. Hiervan zullen naar verwachting 15 patiënten gediagnosticeerd zijn met ernstige hemofilie, 6 patiënten met matig-ernstige hemofilie en 15 patiënten met milde hemofilie. Van de nieuw gediagnosticeerde patiënten wordt jaarlijks 45% behandeld met een profylactische behandeling (n=14) [4, 5]. Ernstige hemofilie wordt in 97% van de gevallen profylactisch behandeld, matig-ernstig in 25% van de gevallen en mild in 1% van de gevallen.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling[2]

De richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Hemofilie van de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB, 2022) beschrijft als doel van de behandeling van hemofilie de preventie van bloedingen en daarmee het voorkomen van gewrichtsschade. Er wordt onderscheid gemaakt in primaire-, secundaire- en tertiaire profylactische behandeling en de behandeling van bloedingen.

Het advies is om primaire profylaxe onmiddellijk of kort na de eerste gewrichts- of spierbloeding bij kinderen met hemofilie te starten, en altijd onmiddellijk na de initiële behandeling van een levensbedreigende bloeding. Dit resulteert in minder gewrichtsbloedingen, minder artropathie en verbeterde kwaliteit van leven. Bij patiënten met een ernstig bloedingsfenotype wordt geadviseerd om profylaxe te overwegen, ongeacht de ernst van de hemofilie. Profylaxe kan gecontinueerd worden als patiënten volwassen worden, maar de noodzaak hiervoor is minder duidelijk bij patiënten met een mild bloedingsfenotype.

De meest gebruikte stollingsfactorconcentraten zijn de SHT-stollingsfactoren. Dit zijn factor VIII/IX producten met een halfwaardetijd 8 tot 15 uur voor factor VIII en 18 tot 24 uur voor factor IX. Er zijn zowel plasma- en recombinante stollingsfactoren beschikbaar. Door modificatie van recombinante stollingsfactoren zijn EHT-stollingsfactoren ontwikkeld waarbij de halfwaardetijd en daarmee het dosisinterval verlengd is. Voor factor VIII resulteert dit in een gemiddeld 1,5-1,8 maal verlenging van de halfwaardetijd, en 3-5 maal voor factor IX. SHT en EHT stollingsfactoren kunnen worden ingezet voor de profylaxe en behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A. Deze factor VIII producten zijn al lange tijd de standaardbehandeling voor hemofilie A.

Naast SHT en EHL stollingsfactoren wordt sinds enkele jaren ook geadviseerd emicizumab profylaxe te overwegen bij patiënten waarbij op grond van de ernst van het bloedingsfenotype indicatie is voor profylactische behandeling, ongeacht de ernst van de hemofilie. Emicizumab is geen factor VIII supplementatie product, maar is een antilichaam dat mechanistisch dezelfde functie als factor VIII vervult in de stollingscascade. Emicizumab kan om deze reden worden toegediend als profylaxe bij hemofilie A patiënten met én zonder remmers. In tegenstelling tot efanesoctocog alfa, kan emicizumab echter niet worden ingezet voor de on-demand behandeling van (doorbraak) bloedingen, hiervoor is nog steeds factor VIII supplementatie nodig. Toediening van emicizumab is subcutaan en toediening van factor VIII producten intraveneus, wat voor patiënten een voordeel in gebruiksgemak kan opleveren.

1.2.5 Voorgestelde plaats in de behandeling voor efanesoctocog alfa

Efanesoctcog alfa is geregistreerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Het kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen. De registratiehouder claimt een gelijke waarde met emicizumab (Hemlibra®) voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten van alle leeftijden met hemofilie A. Emicizumab kan echter niet worden ingezet als on-demand behandeling van bloedingen, hiervoor zijn momenteel SHT en EHT factor VIII producten aangewezen.

Op basis van de Nederlandse richtlijn en input van de beroepsgroep kan efanesoctocog alfa ingezet worden bij ernstige en matig-ernstige hemofilie A patiënten zonder remmers voor chronische profylaxe, perioperatieve profylaxe en bij bloedingen. Bij patiënten met milde hemofilie zou efanesoctocog alfa overwogen kunnen worden als behandeling met desmopressine

(DDAVP) onvoldoende effectief is. Bij hemofilie A patiënten met remmers zou efanesoctocog alfa gebruikt kunnen worden als immuun-tolerantie-inductie behandeling.

Het Zorginstituut verwacht dat de beoogde inzet van efanesoctocog alfa voornamelijk als chronische profylaxe zal zijn bij patiënten met hemofilie A zonder remmers. Zowel factor VIII—producten als emicizumab worden nu gebruikt als chronische profylaxe. Op basis van gegevens uit het HemoNED register wordt emicizumab momenteel het meest gebruikt bij chronische profylaxe[6]. Hoewel het Zorginstituut verwacht dat de meeste emicizumab gebruikers bewust gekozen hebben voor een subcutane toedieningsvorm, zijn er ook patiënten die efanesoctocog alfa zullen prefereren. Dit zijn bijvoorbeeld patiënten met een actief leven die bij emicizumab profylaxe toch doorbraak bloedingen hebben. Deze hoog-risico patiënten kunnen baat hebben bij de hogere factor VIII spiegel die met efanesoctocog alfa bereikt kan worden dan met emicizumab. Efanesoctocog alfa is in tegenstelling tot emicizumab ook geregistreerd voor de behandeling van bloedingen (on-demand). Efanesoctocog alfa zou daarom een alternatief voor factor VIII kunnen zijn bij on-demand behandeling.

Samenvattend vormen factor VIII producten al ruimte tijd de hoeksteen van de behandeling als beschreven in de Nederlandse richtlijn. Factor VIII kan daarom aangemerkt worden als standaardbehandeling. Met de introductie van emicizumab enkele jaren geleden is het behandellandschap echter aan het veranderen. Uit gegevens uit de praktijk blijkt dat een aanzienlijk deel van de patiënten met emicizumab worden behandeld. Zoals eerder beschreven verwacht het Zorginstituut dat patiënten voornamelijk zullen overstappen van de momenteel beschikbare factor VIII producten naar efanesoctcog alfa, en in mindere mate van emicizumab naar efanesoctocog alfa. Vanuit het beoordelingskader SWP is een vergelijking met de factor VIII producten daarom het meest passend. Gezien het Zorginstituut eerder al concludeerde dat emicizumab en de factor VIII producten een gelijke waarde hebben én de fabrikant een gelijke waarde claim indient ten opzichte emicizumab profylaxe, worden zowel factor VIII als emicizumab als vergelijkende behandeling meegenomen in deze beoordeling.
In vergelijking met profylaxe met emicizumab of factor VIII producten is de on-demand inzet van factor VIII producten in absolute aantallen relatief beperkt (zie budgetimpactanalyse). Het Zorginstituut richt zich in deze farmacotherapeutische beoordeling daarom op de vergelijking van efanesoctocog alfa profylaxe t.o.v. factor VIII profylaxe en emicizumab profylaxe.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet efanesoctocog alfa (Altuvoct®) bij patiënten met hemofilie A zonder remmers aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Patiënten met hemofilie A zonder remmers en een indicatie voor profylaxe.
Interventie	Efanesoctocog alfa
Controle-interventie	Factor VIII Emicizumab
Cruciale uitkomsten	– Jaarlijks aantal behandelde bloedingen – Percentage patiënten zonder behandelde bloedingen – Kwaliteit van leven – Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten Percentage stakers door ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Ten minste 12 maanden
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een direct vergelijkende RCT haalbaar is, maar bemoeilijkt wordt door de zeldzaamheid van de indicatie. Blindering is moeilijk haalbaar door het verschil in toedieningsweg. In de EMA guidance voor hemofilie A & B wordt een RCT geprefereerd, maar een enkelarmige studie met een intra-patiënt vergelijk als acceptabel benoemd[7, 8].

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Jaarlijks aantal behandelde bloedingen

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.

Een uitkomstmaat die in de meeste hemofiliestudies wordt gebruikt is het geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (*annualized bleeding rate; ABR*), waarin het aantal behandelde bloedingen gedurende de studieduur wordt geëxtrapoleerd naar 1 jaar. De ABR is over het algemeen gebaseerd op zelfrapportage. Dit komt doordat patiënten vaak al een bloeding voelen (tintelingen, pijn, 'aura') voordat deze aan de buitenkant zichtbaar is. De patiënt beslist tevens zelf of de bloeding kortdurend met factor VIII moet worden behandeld. Objectiveren met het klinisch oordeel van een arts/onderzoeker is mogelijk maar praktisch niet haalbaar daar bloedingen te allen tijde kunnen optreden. Ook blijkt uit onderzoek dat een arts/onderzoeker ook niet alle bloedingen correct kan beoordelen en voor echte objectivering beeldvorming nodig is [9].

Klinische relevantiegrens: In de klinische praktijk is een ABR van 1-3 per individuele patiënt als acceptabel gedefinieerd [10, 11]. Een goed gedefinieerde benchmark voor een minimaal klinisch relevant verschil in ABR op groepsniveau is er niet.

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 ook het percentage patiënten zonder behandelde bloedingen meegenomen als cruciale uitkomstmaat.

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

Kwaliteit van leven
Voor hemofilie is een gevalideerde ziekte specifieke Haem-A-QoL vragenlijst ontwikkeld. De vragenlijst richt zich op fysieke en emotionele beperkingen. De schaal loopt van 0 tot 100, waarbij hogere getallen duiden op verslechtering.

Klinische relevantiegrens: Een respons op de Haem-A-QoL wordt gedefinieerd als een daling van 7 punten op de totale score en een daling van 10 punten op het fysieke gezondheidsdomein [12].

Ongunstige effecten
Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut de uitkomstmaten 'incidentie van ernstige interventie-gerelateerde bijwerkingen' en het 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in september 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over efanesoctocog alfa en emicizumab bij hemofilie A. 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.

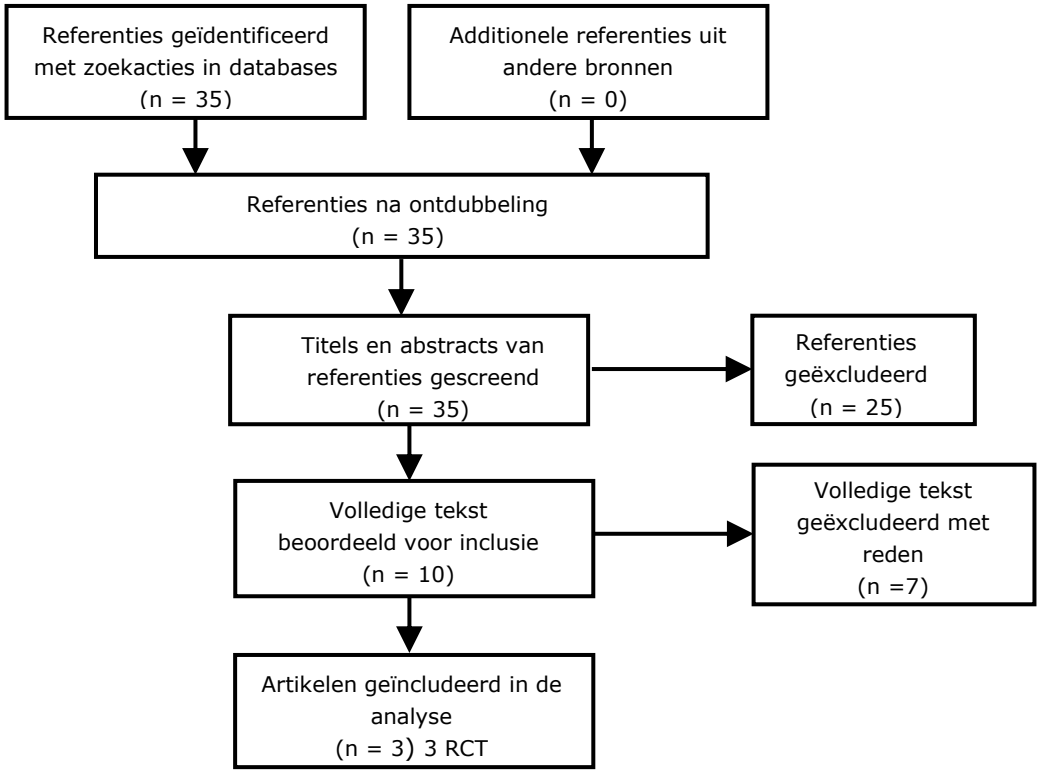
Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Klinische studies of indirecte vergelijkingen die efanesoctocog alfa met factor VIII en/of emicizumab vergelijken in patiënten met hemofilie A zonder remmers.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Abstracts
- Beschouwende artikelen (expert opinion, narrative reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 35 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

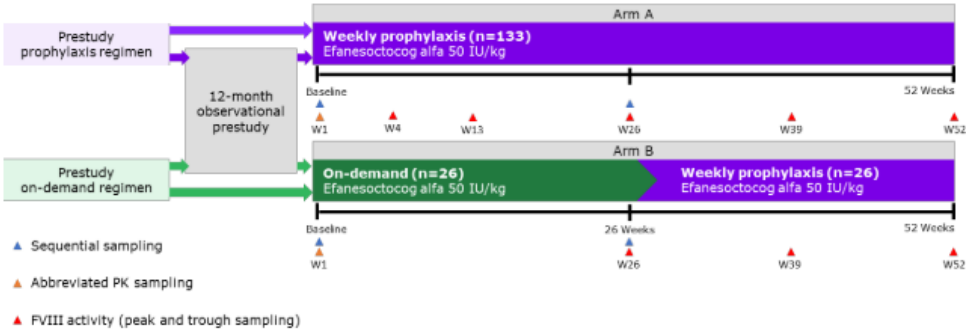
3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

3.2.1 Efanesoctocog alfa vs. factor VIII

Efanesoctocog alfa bij ernstige hemofilie A is onderzocht in twee multicenter, open-label fase 3 studies, XTEND-1 en XTEND-kids. Resultaten zijn gepubliceerd in respectievelijk Drygalski et al. (2023) en Malec et al. (2024)[13, 14].

XTEND-1 includeerde 159 patiënten van 12 jaar of ouder met ernstige hemofilie op basis van de resterende plasma VIII activiteit of genotype. De studieduur was 52 weken. Belangrijke exclusiecriteria waren een positieve test voor factor VIII remmers en gebruik van emicizumab binnen 20 weken voor screening. Geïncludeerde patiënten werden verdeeld over twee behandelarmen A en B op basis van hun behandeling voor aanvang van de studie. Behandelarm A bestond uit patiënten die al profylactisch behandeld werden met geregistreerde factor VIII-stollingsfactoren. Er is niet gespecificeerd welke factor VIII producten dit precies waren en in welke verdeling. In deze groep werd intraveneus efanesoctocog alfa 50IE/kg lichaamsgewicht wekelijks toegediend voor 52 weken. Behandelarm B bestond uit patiënten die on-demand behandeld werden. In deze arm werd intraveneus efanesoctocog alfa 50IE/kg lichaamsgewicht on-demand toegediend voor 26 weken, gevolgd door een profylactische periode waarin efanesoctocog alfa wekelijks werd toegediend voor 26 weken. Een schematische weergave van de XTEND-1 studie is te zien in Figuur 1.

Het primaire eindpunt van de XTEND-1 studie was de jaarlijkse bloedingsfrequentie (ABR) in behandelarm A. De ABR was een model-gebaseerde schatting met een negatief binomiaal regressiemodel, gebaseerd op het aantal bloedingen tijdens de effectiviteitsperiode. Een belangrijk secundair eindpunt was de intra-patiënt vergelijking van de ABR na 52 weken en op baseline, waarmee de verschillen in effect tussen factor VIII stollingsfactoren en efanesoctocog alfa bepaald kan worden. Andere secundaire eindpunten waren o.a. kwaliteit van leven en ongunstige effecten. De wijze waarop bloedingen werden geregistreerd was conform de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria.



Figuur 1: schematische weergave van de XTEND-1 studie als gepubliceerd in de supplementary information van von Drygalski et al. (2023)[14]. W: week, PK: farmacokinetiek, FVIII: factor VIII.

De intra-patiënt vergelijking bestond uit 78 patiënten uit arm A, die voorafgaand aan de XTEND-1 studie profylactisch behandeld werden met factor VIII in een prospectieve observationele pre-studie. Patiënten uit arm A werden geïncludeerd in de intra-patiënt vergelijking als zij ten minste 6 maanden effectiviteitsdata beschikbaar hadden van zowel de pre-studie als XTEND-1. De mediane follow-up duur van de pre-studie was 26 weken. Voor de post-studie was dit 53 weken. Patiënten in XTEND-1 noteerden bloedingen zelf in hun patiëntdagboek, en beschreven het optreden van de bloeding als spontaan of traumatisch. Tijdens de check-in in de kliniek en telefoongesprekken met de onderzoeker, werden de bloedingen beschreven in het patiëntdagboek geëvalueerd en definitief geclassificeerd.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

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: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). 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, redelijk, laag of zeer laag zijn.

3.3.1 Intra patiënt vergelijking efanesoctocog alfa t.o.v. factor VIII

Voor het bepalen van de effectiviteit van efanesoctocog alfa t.o.v. factor VIII wordt gebruik gemaakt van de intra-patiënt vergelijking van 78 patiënten uit behandelarm A van de XTEND-1 studie. Gezien niet alle relevante informatie gepubliceerd was in de beschikbare publicatie, wordt waar nodig gebruik gemaakt van de intra-patiënt vergelijking als gerapporteerd in de EPAR. De resultaten voor de intra-patiënt vergelijking van de XTEND-1 studie als gepubliceerd in de EPAR zijn gebaseerd op 77 patiënten.

Geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (ABR)

De gemiddelde model-gebaseerde ABR van de intra-patiënt subgroep voor aanvang van de XTEND-1 studie bij profylactische behandeling met factor VIII was 2,98 (95%BI: 2,00; 4,37). Na een mediane behandelduur van 53 weken met efanesoctocog alfa profylaxe was de gemiddelde ABR gedaald tot 0,69 (95%BI: 0,43; 1,11). Het gemiddelde verschil in ABR voor efanesoctocog alfa t.o.v. factor VIII was -2,30 (95%BI: -3,49; -1,11).
Op basis van de intra-patiënt voor-na vergelijking resulteert efanesoctocog alfa dus in een statistisch significante verlaging van de ABR (rate ratio 0,23 (95%BI: 0,13; 0,42)). Er is sprake van een hoog risico op bias door de observationele opzet van de XTEND-1 studie.

GRADE-conclusie:
Profylaxe met efanesoctocog alfa resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de ABR t.o.v. profylaxe met factor VIII.

Percentage patiënten zonder behandelde bloedingen
Het aantal patiënten zonder bloedingen in de intra-patiënt subgroep voor aanvang van de XTEND-1 studie was 32/77 (41,6%) bij profylactische behandeling met factor VIII. Na een mediane behandelduur van 53 weken met efanesoctocog alfa profylaxe was dit aantal 49/77 (63,6%). Het Zorginstituut heeft voor dit verschil een absoluut verschil van -22,08% (95% BI: -28,49; -5,39) en RR van 1,53 (95%BI: 1,12; 2,10) berekend.
Hoewel de gegevens suggereren dat efanesoctocog profylaxe het percentage patiënten zonder behandelde bloedingen verhoogt t.o.v. factor VIII profylaxe, zijn deze resultaten zeer onzeker. Er is een ernstig risico op bias door de observationele studieopzet van XTEND-1. Daarnaast is er sprake van onnauwkeurigheid gezien het 95%BI van de RR de default klinische relevantiegrens doorkruist.

GRADE-conclusie:
Het effect van profylaxe met efanesoctocog alfa t.o.v. factor VIII op het percentage patiënten zonder behandelde bloedingen is zeer onzeker. (bewijs van zeer lage kwaliteit)

Kwaliteit van leven
Kwaliteit van leven in de XTEND-1 studie, gemeten met de Haem-A-QoL physical health score, is gerapporteerd voor de gehele studiearm A (n=104), welke ook bestond uit patiënten die geen profylactische factor VIII behandeling in de observationele pre-studie hadden ontvangen. Op baseline was de gemiddelde Haem-A-QoL physical health score 37,02 (SD: 23,83). Op week 52 was deze score gedaald tot 29,66 (SD: 23,40). De gemiddelde verandering na behandeling met efanesoctocog alfa was -6,74 (95%BI:-10,13 ; -3,36) op basis van 98 patiënten. Dit verschil is statistisch significant in het voordeel van efanesoctocog alfa, maar niet klinisch relevant op basis van de klinische relevantiegrens voor de Haem-A-QoL physical health score van -10 punten. Er is een ernstig risico op bias door de observationele studieopzet van XTEND-1. Daarnaast is er sprake van onnauwkeurigheid gezien het 95%BI de klinische relevantiegrens doorkruist.

GRADE-conclusie:
Het effect van profylaxe met efanesoctocog alfa t.o.v. factor VIII op de kwaliteit van leven is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit)

3.3.2 Vergelijking efanesoctocog alfa profylaxe t.o.v. emicizumab profylaxe

Gezien er in eerdere beoordelingen van het Zorginstituut ten minste een gelijke waarde tussen emicizumab profylaxe en factor VIII profylaxe is geconcludeerd, acht het Zorginstituut efanesoctocog alfa op de gunstige effecten ook gelijkwaardig aan emicizumab profylaxe[10, 11].
De gelijke waarde voor emicizumab profylaxe t.o.v. factor VIII profylaxe bij hemofilie A patiënten zonder remmers was gebaseerd op de HAVEN-3 studie[15]. In de HAVEN-3 studie werden vergelijkbare resultaten behaalt voor emicizumab profylaxe als gezien bij efanesoctocog alfa in de XTEND-1 studie. Zowel efanesoctocog alfa profylaxe als emicizumab profylaxe resulteert op basis van deze gegevens bij de behandeling van patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers in een mogelijk klinisch relevante verlaging van de geschatte, model-gebaseerde jaarlijkse ABR (bewijs van lage kwaliteit). Ook suggereren de gegevens dat zowel

efanesoctocog alfa profylaxe als emicizumab profylaxe het aantal patiënten zonder behandelde bloedingen doet stijgen (bewijs van zeer lage kwaliteit).
Op basis van de XTEND-1 studie en de eerdere beoordeling van emicizumab profylaxe (HAVEN-3 studie) door het Zorginstituut zijn er geen klinische relevante verschillen op de gunstige effecten tussen efanesoctocog alfa profylaxe t.o.v. emicizumab als profylactische behandeling te identificeren.

3.3.3 Overige overwegingen

MAIC efanesoctocog alfa t.o.v. emicizumab

Recent is een MAIC gepubliceerd waarin efanesoctocog alfa wordt vergeleken met emicizumab. Uit deze MAIC blijkt dat efanesoctocog alfa effectiever lijkt te zijn dan emicizumab in het verlagen van de ABR.[16] De resultaten van deze MAIC dienen echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, omdat er niet is gecorrigeerd voor het verschil in baseline bloedingsrisico in de XTEND-1 studie en HAVEN-3 studies. Ook wordt er in deze indirecte vergelijking geen gebruik gemaakt van de uitkomsten van de intra-patiënt vergelijkingen van de XTEND-1 en HAVEN-3 studies. Dit heeft de uitkomsten van de MAIC waarschijnlijk vertekend in het voordeel van efanesoctocog alfa, gezien het baseline bloedingsrisico in de HAVEN-3 studie hoger ligt dan in de XTEND-1 studie. Zo lag in de intra-patiënt vergelijkingen de ABR voor aanvang van emicizumab behandeling in de HAVEN-3 studie met gemiddeld 4,8 hoger dan de gemiddelde ABR van 2,99 voor aanvang van efanesoctocog alfa behandeling in de XTEND-1 studie. Het Zorginstituut acht deze MAIC daarom niet bruikbaar om een betrouwbare inschatting te maken van het relatieve effect van efanesoctocog alfa profylaxe t.o.v. emicizumab profylaxe bij hemofilie A.

MAIC efanesoctocog alfa t.o.v. SHT en EHT factor VIII producten

Recent is ook een MAIC gepubliceerd waarin efanesoctocog alfa vergeleken is met twee SHT factor VIII producten (octocog alfa) en vier EHT factor VIII producten (rurioctocog alfa pegol, eformoctocog alfa, turoctocog alfa pegol en damoctocog alfa pegol)[17]. De resultaten van deze MAIC suggereren dat efanesoctocog alfa effectiever is in het reduceren van de ABR dan de onderzochte SHT en EHT factor VIII producten. Deze gegevens zijn echter zeer onzeker, omdat de effective sample size (ESS) na matching laag was voor de verschillende uitgevoerde vergelijkingen, wat suggereert dat er onvoldoende overlap in patiëntpopulatie was tussen de XTEND-1 studie en de andere geïncludeerde studies. Daarnaast was er sprake van matching op basis van geaggregeerde data, waardoor niet alle relevante covariaten goed konden worden meegenomen in de matching.

Efanesoctocog alfa voor de (on-demand) behandeling van bloedingen

Door de registratiehouder wordt een gelijke waarde geclaimd voor efanesoctocog alfa t.o.v. emicizumab voor de profylaxe én behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A. Emicizumab kan echter niet worden ingezet als on-demand behandeling van bloedingen, hiervoor zijn momenteel SHT en EHT factor VIII producten aangewezen. In vergelijking met profylaxe met emicizumab of factor VIII producten is de on-demand inzet van factor VIII producten in absolute aantallen relatief beperkt (zie budgetimpactanalyse). Het Zorginstituut richt zich in deze farmacotherapeutische beoordeling daarom voornamelijk op de vergelijking van efanesoctocog alfa profylaxe t.o.v. factor VIII profylaxe en emicizumab profylaxe. Wel wordt in deze sectie kort de effectiviteit van efanesoctocog als on-demand behandeling beschreven.
Efanesoctocog alfa als on-demand behandeling is onderzocht in arm B van de XTEND-1 studie. In deze arm B (n=26) werden patiënten 26 weken on-demand behandeld met efanesoctocog alfa, gevolgd door 26 weken profylactische behandeling met efanesoctocog alfa. De geschatte gemiddelde ABR daalde in arm B van 15,85 (95%BI:12,27; 20,43) na 26 weken on-demand behandeling met efanesoctocog alfa naar 0,44 (95%BI:0,16; 1,2) na 26 profylactische behandeling met efanesotocog alfa. Het aantal patiënten zonder bloedingen steeg in deze periode van 0 naar 21 (81%).
Er traden in de gehele XTEND-1 studie 362 bloedingen op, waarvan 268 (74%) in de on-demand periode van arm B. In 97% van de gevallen was een enkele injectie van efanesoctocog alfa voldoende om de bloeding te behandelen. 95% van de injecties werd door de behandelaar beoordeeld als een uitstekende of goede respons op de 4-punts ISTH response scale. Met de

huidige beschikbare factor VIII producten worden 80-90% van de bloedingen verholpen met 1 injectie en beoordeeld met een uitstekende of goede respons[18-20].
Het Zorginstituut concludeert op basis van deze gegevens dat efanesoctocog alfa effectief is voor de behandeling van (doorbraak)bloedingen bij patiënten met hemofilie A, waar in het overgrote deel van de gevallen een enkele toediening van efanesoctocog alfa volstaat om de bloeding te behandelen. Dit is ten minste vergelijkbaar met de resultaten die met momenteel beschikbare factor VIII producten wordt behaald. Hoewel momenteel het grootste deel van de hemofilie A patiënten profylactisch met emicizumab behandeld wordt, zijn factor VIII producten nodig voor de behandeling van (doorbraak)bloedingen. Op basis van de beschikbare gegevens lijkt efanesoctocog alfa een alternatief als on-demand behandeling te kunnen zijn voor de momenteel beschikbare factor VIII producten.

Efanesoctocog alfa bij kinderen
De XTEND-1 studie die in deze beoordeling centraal staat includeerde patiënten van 12 jaar en ouder. Voor kinderen <12 jaar zijn resultaten uit de observationele XTEND-kids studie beschikbaar. XTEND-kids includeerde 74 patiënten onder de 12 jaar die eerder zijn behandeld met factor VIII producten. Geïncludeerde patiënten werden verdeeld in behandelarm A (n=38, <6 jaar) en behandelarm B (n=36, 6-12 jaar). Het primaire eindpunt was het aantal patiënten dat factor VIII remmers ontwikkelde. ABR en het aantal patiënten zonder bloedingen waren secundaire eindpunten.
In de gehele studiepopulatie was de gemiddelde ABR tijdens 52 weken efanesoctocog alfa profylaxe 0,89 (95%BI: 0,56; 1,42). Het aantal patiënten zonder bloedingen was 64/74 (87,8%).
Er traden in totaal 43 bloedingen op in XTEND-kids, waarvan 41 (95%) behandeld werd met één injectie van efanesoctocog alfa. De respons op de behandeling met efanesoctocog alfa was in 36/37 (97%) van de gevallen goed tot uitstekend.
Hoewel de resultaten in de XTEND-kids beperkt zijn door het ontbreken van een controle-arm of intra-patiënt vergelijking, ziet het Zorginstituut deze resultaten als bevestiging van de uitkomsten van XTEND-1. Efanesoctocog alfa is ook veilig en effectief in kinderen en adolescenten met hemofilie A van <12 jaar.

Efanesoctocog alfa in de perioperatieve setting
Perioperatieve inzet van efanesoctocog alfa werd beoordeeld bij 49 grote chirurgische ingrepen in totaal 41 patiënten (waarvan 32 volwassenen en 9 onder de 18 jaar). Bij 48/49 chirurgische ingrepen werd de hemostase beoordeeld als goed tot uitstekend. Dit is vergelijkbaar met resultaten voor het bereiken van hemostase die behaald worden met de momenteel beschikbare factor VIII producten[18-20]. Efanesoctocog alfa kan op basis van deze gegevens ook als alternatief voor de momenteel beschikbare factor VIII producten ingezet worden in de perioperatieve setting, conform geregistreerde indicatie en plaatsbepaling beroepsgroep.

Generaliseerbaarheid resultaten naar matig-ernstige hemofilie A
Hoewel de XTEND-1 en XTEND-kids studies zich beperkten tot patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers, heeft efanesoctocog alfa een hemofilie A brede geregistreerde indicatie gekregen van de EMA. De verklaring hiervoor is niet direct terug te vinden in de EPAR. Emicizumab is wel onderzocht bij matig-ernstige hemofilie patiënten[10, 11]. Ondanks de zeer beperkte bewijsvoering werd stand van de wetenschap en praktijk met een gelijke waarde ten opzichte van factor VIII geconcludeerd. De beroepsgroep ziet op basis van de geregistreerde indicatie naast ernstige hemofilie ook een plaats voor efanesoctocog alfa bij matig-ernstige hemofilie A met een indicatie voor profylaxe. Hoewel de effectiviteit van efanesoctocog alfa niet is onderzocht in patiënten met matig-ernstige hemofilie A, verwacht het Zorginstituut op basis van het werkingsmechanisme dat een factor VIII substitutietherapie als efanesoctocog alfa ook werkzaam zal zijn in patiënten met matig-ernstige hemofilie A, aangezien de effectiviteit bij ernstige hemofilie A bewezen is. In de klinische praktijk wordt voor het bepalen of profylactische behandeling geïndiceerd is ook steeds minder gekeken naar de ernst van de hemofilie, maar meer naar het optreden van bloedingen en de daarbij horende oorzaak.

3.4 Ongunstige effecten

Het algemeen bijwerkingenprofiel van efanesoctocog alfa, factor VIII en emicizumab is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Ongunstige effecten van efanesoctocog alfa vergeleken met factor VIII en emicizumab bij patiënten met hemofilie A als vermeld in de SmPC's[1, 21, 18-20]

	efanesoctocog alfa	Factor VIII	emicizumab
meest frequent	Hoofdpijn, braken, eczeem, uitslag, urticaria, artralgie, pijn in extremiteit, rugpijn, pyrexie, injectieplaatsreactie	Factor VIII remming, uitslag. Hulpmiddel gerelateerde trombose, blozen, hoesten, braken, injectieplaatsreacties, haemarthrose, spierhemorragie, pyrexie	Hoofdpijn, diarree, urticaria, uitslag, artralgie, myalgie, injectieplaatsreactie, pyrexie
ernstig	Niet vermeld in SmPC	Niet vermeld in SmPC's	Trombotische microangiopathie en trombotische voorvallen

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Voor efanesoctocog alfa zijn geen ongunstige effecten gerapporteerd voor de intra-patiënt vergelijking van de XTEND-1 studie. Voor XTEND-1 zijn de aantallen patiënten met ten minste 1 treatment-emergent adverse events (TEAE) gerapporteerd. In XTEND-1 hadden 15/159 (9,4%) van de patiënten een treatment-emergent serious adverse event (TESAE). Door de observationele studieopzet is het verschil t.o.v. factor VIII profylaxe onbekend.
Voor emicizumab zijn ook geen ongunstige effecten gerapporteerd voor de intra-patiënt vergelijking van de HAVEN-3 studie. Voor HAVEN-3 is enkel het totale aantal opgetreden ernstige ongunstige effecten ongeacht oorzaak gerapporteerd. In de HAVEN-3 zijn in totaal 14 ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Door de observationele studieopzet is het verschil t.o.v. factor VIII profylaxe onbekend.

GRADE-conclusie:
Er kan geen GRADE conclusie getrokken worden door het ontbreken van gegevens.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de XTEND-1 studie staakten 2/159 (1,3%) van de patiënten de behandeling door een ongunstig effect. Door de observationele studieopzet is het verschil t.o.v. factor VIII profylaxe onbekend.
In de HAVEN-3 studie staakte 1/150 (0,7%) van de patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Door de observationele studieopzet is het verschil t.o.v. factor VIII profylaxe onbekend.

GRADE-conclusie:
Er kan geen GRADE conclusie getrokken worden door het ontbreken van gegevens.

3.4.1 Overige overwegingen

Het veiligheidsprofiel van efanesoctocog alfa is vergelijkbaar met andere factor VIII producten. Bij behandeling met factor VIII producten is er een risico op trombotische voorvallen. Het effect van de verlengde halfwaardetijd op het veiligheidsprofiel van efanesoctocog alfa is (nog) niet bekend. De ontwikkeling van factor VIII remmers is een van de belangrijkste ongunstige effecten bij hemofilie A patiënten. In de gehele studiepopulatie van zowel de XTEND als de XTEND-kids ontwikkelde geen van de patiënten remmende antistoffen tegen factor VIII. Hoewel er geen remmende antistoffen gevormd zijn bij gebruik van efanesoctocog alfa, is de ontwikkeling van remmers bij gebruik van efanesoctocog alfa niet uitgesloten.

In XTEND-kids werd een vergelijkbaar bijwerkingsprofiel geobserveerd als in XTEND-1. In de groep <6 jaar hadden 5 (13%) patiënten een TESAE, in de groep van 6 tot 12 jaar 4 (11%) en

in de gehele patiëntpopulatie 9 (12%) van de patiënten. Er zijn in XTEND-kids geen stakers door ongunstige effecten gerapporteerd.

Door de follow-up duur van 1 jaar zijn lange termijn ongunstige effecten nog onbekend. Hiervoor lopen er lange-termijn veiligheidsstudies in zowel eerder behandelde als eerder onbehandelde patiënten. Met name het gebruik van efanesoctocog alfa in eerder onbehandelde patiënten is onduidelijk, dit is niet onderzocht in XTEND-1 en XTEND-kids. Voor het gebruik van efanesoctocog alfa in eerder onbehandelde patiënten wordt een register opgezet.

3.5 Ervaring

De ervaring met efanesoctocog alfa is weergegeven in tabel 3. Voor efanesoctocog alfa is de ervaring beperkt. Voor factor VIII is de ervaring ruim. Voor emicizumab is deze voldoende.

Tabel 3: Ervaring met efanesoctocog alfa vergeleken met factor VIII en emicizumab

	efanesoctocog alfa	*Factor VIII*	*emicizumab*
beperkt: <3 jaar op de markt	x		
voldoende: ≥3 jaar op de markt en 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			x
Ruim: >10 jaar op de markt		x	

3.6 Toepasbaarheid

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

Contra-indicaties
Er zijn geen contra-indicaties gerapporteerd, behalve overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

Specifieke groepen
Er zijn geen grote verschillen in toepassing bij specifieke groepen voor efanesoctocog alfa, factor VIII en emicizumab. Bij gebruik van emicizumab zijn er meer specifieke aanwijzingen voor vrouwen die zwanger kunnen worden, zwanger zijn of borstvoeding geven.

Interacties
Voor efanesoctocog alfa en factor VIII zijn geen interacties bekend. Voor emicizumab bestaat er een interactie met bypassing agents zoals geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (aPCC) en een kans op hypercoagulabiliteit bij gelijktijdig gebruik met geactiveerd recombinant humaan FVII (rFVIIa) of FVIII.

Waarschuwingen en voorzorgen
Bij gebruik van efanesoctocog alfa en factor VIII is het cardiovasculair risico verhoogd bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren.
Waarschuwingen bij gebruik van emicizumab zijn gerelateerd aan gelijktijdige toediening met aPCC.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van efanesoctocog alfa, factor VIII en emicizumab is weergegeven in tabel 4. Emicizumab zal vanwege de subcutane toediening qua gebruiksgemak de voorkeur hebben voor de gemiddelde patiënt. Wel hebben patiënten die emicizumab gebruiken aanvullend nog factor VIII toediening nodig voor risicomomenten en het behandelen van (doorbraak)bloedingen.

Er zullen waarschijnlijk ook patiënten zijn die de subcutane toediening van emicizumab pijnlijk vinden en juist de voorkeur geven aan intraveneus efanesoctocog alfa.

Tabel 4: Gebruiksgemak van efanesoctocog alfa vergeleken met factor VIII en emicizumab

	efanesoctocog alfa	*Factor VIII*	*emicizumab*
Toedieningswijze	Intraveneus	Intraveneus	Subcutaan
Toedieningsfrequentie	wekelijks	1-3x per week	Wekelijks, tweewekelijks of elke 4 weken

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Efanesoctocog alfa (Altuvoct®) is geregistreerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Het kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen. De registratiehouder claimt een gelijke waarde met emicizumab (Hemlibra®) voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten van alle leeftijden met hemofilie A. Emicizumab kan echter niet worden ingezet als on-demand behandeling van bloedingen, hiervoor zijn momenteel SHT en EHT factor VIII producten aangewezen.

Op basis van de behandelopties beschreven in de Nederlandse richtlijn zal de inzet van efanesoctocog alfa bij patiënten zonder remmers een alternatief zijn voor factor VIII profylaxe of emicizumab profylaxe. Daarnaast kan efanesoctocog alfa ook ingezet worden als alternatief voor on-demand behandeling van (door)braak bloedingen met de momenteel beschikbare factor VIII producten. In vergelijking met profylaxe met emicizumab of factor VIII producten is de on-demand inzet van factor VIII producten in absolute aantallen relatief beperkt (zie budgetimpactanalyse). Het Zorginstituut richt zich in deze farmacotherapeutische beoordeling daarom voornamelijk op de vergelijking van efanesoctocog alfa profylaxe t.o.v. factor VIII profylaxe en emicizumab profylaxe.

De best beschikbare gegevens voor het bepalen van de effectiviteit van efanesoctocog alfa t.o.v. factor VIII bij hemofilie A zonder remmers zijn gebaseerd op de intra-patiënt vergelijking van de XTEND-1 studie bij volwassenen met ernstige hemofilie A.

Op basis van deze studie resulteert gebruik van efanesoctocog alfa in een statistisch significante verlaging van de geschatte, model-gebaseerde, jaarlijkse ABR van -2,30 (95%BI:-3,49; -1,11) t.o.v. factor VIII. De rate ratio voor dit verschil is 0,23 (95%BI: 0,13;0,42). Dit verschil is mogelijk klinisch relevant. Het aantal patiënten zonder behandelde bloedingen steeg bij gebruik van efanesoctocog alfa met 22,1% t.o.v. factor VIII profylaxe (RR: 1,53 (95%BI: 1,12; 2,10)). Deze resultaten met betrekking tot de ABR en het aantal patiënten zonder behandelde bloedingen dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, onder andere vanwege de observationele opzet van de XTEND-1 intra-patiënt studie waarbij een controlegroep ontbreekt. Daarnaast zaten er alleen patiënten met ernstige hemofilie A en geen patiënten met matig-ernstige hemofilie A in de XTEND-1 studie. Het Zorginstituut verwacht op basis van het werkingsmechanisme echter dat efanesoctocog alfa ook werkzaam zal zijn in patiënten met matig-ernstige hemofilie en een indicatie voor profylaxe, aangezien de effectiviteit bij ernstige hemofilie bewezen is. Voor het bepalen van de kwaliteit van leven was geen intra-patiënt data beschikbaar, maar suggereren de resultaten in de gehele arm A (n=133) van de XTEND-1 studie dat behandeling met efanesoctocog alfa resulteert in een statistisch significante verbetering op de Haem-A-Qol physical health score na 52 weken t.o.v. baseline. Dit verschil wordt echter niet beschouwd als klinisch relevant en is daarnaast onzeker door de eerder besproken beperkingen van de XTEND-1 studie.

Qua ongunstige effecten was het veiligheidsprofiel van efanesoctocog alfa vergelijkbaar met andere factor VIII producten.

Uit de resultaten van de XTEND-1 studie blijkt verder dat efanesoctocog alfa ook kan worden ingezet als on-demand behandeling voor (doorbraak) bloedingen en in de perioperatieve setting. In bijna alle gevallen werd de respons op efanesoctocog alfa als goed of uitstekend beoordeeld. Deze resultaten zijn ten minste vergelijkbaar met de momenteel beschikbare factor VIII producten.

De resultaten van de XTEND-kids studie bevestigen dat de effecten van efanesoctocog alfa qua gunstige en ongunstige effecten consistent is bij volwassenen en kinderen.

Tezamen genomen ondersteunen de beschikbare gegevens tenminste een gelijke waarde tussen efanesoctocog alfa en factor VIII voor de behandeling en profylaxe van bloedingen. Gezien er in eerdere beoordelingen van het Zorginstituut een gelijke waarde tussen emicizumab profylaxe en factor VIII profylaxe is geconcludeerd, acht het Zorginstituut efanesoctocog alfa ook als een gelijkwaardig alternatief voor emicizumab profylaxe [10, 11].

4.2 Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat efanesoctocog alfa bij de behandeling van patiënten met hemofilie A zonder remmers voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Efanesoctocog alfa heeft bij de profylaxe en behandeling van bloedingen tenminste een gelijke waarde t.o.v. factor VIII. Voor de profylaxe van bloedingen heeft efanesoctocog alfa een gelijke waarde met emicizumab.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in september 2024 met de volgende zoektermen:
(Efanesoctocog alfa OR emicizumab) AND hemophilia A
met de filters: clinical trial of meta-analysis

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
XTEND-1[14] Drygalski et al (2023)	Niet-gerandomiseerde, multicenter, open-label, fase 3 studie van 52 weken	Arm A: 133 Arm B: 26	12 jaar of ouder Ernstige hemofilie A zonder factor VIII remmers	Arm A: efanesoctocog alfa profylaxe Arm B: efanesoctocog alfa on-demand & profylaxe	ABR Intra-patiënt ABR (arm A) Patiënten zonder bloedingen Kwaliteit van leven Ongunstige effecten	Ernstig risico op bias door observationele studieopzet. De intra-patiënt vergelijking in een selectie van patiënten uit arm A (n=78) is het meest relevant voor deze beoordeling.
XTEND-kids[13] Malec et al (2024)	Enkelarmige, multicenter, open-label, fase 3 studie van 52 weken	74	<12 jaar Ernstige hemofilie A	Efanesoctocog alfa profylaxe	Ontwikkeling factor VIII remmers ABR Patiënten zonder bloedingen Kwaliteit van leven Ongunstige effecten	Ernstig risico op bias door observationele studieopzet.
HAVEN-3[15] Mahlangu et al (2018)	Gerandomiseerde, multicenter, open-label, fase 3 studie	Arm A: 36 Arm B: 35 Arm C: 18 Arm D: 63	Patiënten 12 jaar of ouder Ernstige hemofilie A zonder factor VIII remmers	Arm A: wekelijks emicizumab profylaxe Arm B: elke twee weken emicizumab Arm C: geen profylaxe Arm D: wekelijkse profylaxe (eerder profylaxe met factor VIII gehad)	ABR Intra-patiënt ABR (arm D) Patiënten zonder bloedingen Kwaliteit van leven Ongunstige effecten	Ernstig risico op bias door observationele studieopzet. De intra-patiënt vergelijking in een selectie van patiënten uit arm D (n=48) is het meest relevant voor deze beoordeling.

ABR: annualized bleeding rate

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Shima et al. (2019)[22]	Japanse studie die emicizumab profylaxe onderzoekt in een kleine pediatrische patiëntgroep zonder intra-patiënt vergelijking
Callaghan et al. (2021)[23]	Lange termijn gepoolde analyse van de HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3 en HAVEN studies, welke patiënten met en zonder remmers includeerde.
Kiialainen et al. (2022)[24]	Post-hoc analyse HAVEN-3 met focus op bot- en gewrichtsgezondheid
Muniz et al (2023)[25]	Systematisch literatuuronderzoek over emicizumab profylaxe met een gepoolde meta-analyse van patiënten met en zonder remmers.
Négrier et al. (2023)[26]	HAVEN-6 studie, welke emicizumab onderzocht in patiënten met matig-ernstige hemofilie A.
Pipe et al. (2024)[23]	HAVEN-7 studie, welke emicizumab onderzocht in kinderen jonger dan 12 maanden met ernstige hemofilie zonder remmers.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG[1]	2024	Samenvatting van de productkenmerken efanesoctocog alfa
EMA / CBG[21]	2024	Samenvatting van de productkenmerken emicizumab
EMA / CBG[27]	2013	Samenvatting van de productkenmerken turoctocog alfa
EMA / CBG[19]	2015	Samenvatting van de productkenmerken efmoroctocog alfa
EMA / CBG[18]	2009	Samenvatting van de productkenmerken octocog alfa
EMA [28]	2023	European Public Assessment Report (EPAR) efanesoctocog alfa
EMA [29]	2019	European Public Assessment Report (EPAR) emicizumab
NVHB[2]	2022	Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Hemofilie
WFH[30]	2020	World Federation of Hemophilia Guidelines for the Management of Hemophilia

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	XTEND-1 arm A (n=133)[14]	HAVEN-3 arm D (n = 63)[15]
Leeftijd (gemiddeld)	33,9 +- 15,3	nb
Leeftijd (mediaan)	nb	36,0 (13 – 68)
Gewicht	78,0 +- 19,3	nb
Geslacht	99% man	100% man
>1 target joint*	26 (20%)	26 (41,3%)
Bleeding episodes past 12 months	3,2 +- 5,4	nb
Hemophilia Joint Health Score	18,1 +- 18,4 (n =116)	nb

* In XTEND-1 werd een target joint gedefinieerd als een groot gewricht met ten minste 3 spontane bloedingen in een periode van 6 maanden voor aanvang van de studie.
Er zijn geen baselinegegevens beschikbaar voor specifiek de intra-patiënt subgroep van XTEND-1 arm A (n=78).

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Door het Zorginstituut aangepaste versie van de Newcastle-Ottawa Scale voor het beoordelen van cohort studies. Beoordeling van XTEND-1.

Selection	
Selection of the non-exposed cohort	Het betreft intra-patiënt vergelijkingen waar dezelfde patiënt een lead-in periode heeft met factor VIII profylaxe en daarna behandeld wordt met efanesoctocog alfa (XTEND-1).
Ascertainment of exposure	Niet te bepalen
Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Ja, patiënten worden in de lead-in periode profylactisch behandeld met factor VIII. Er is een ABR bekend voor aanvang van experimentele behandeling met efanesoctocog alfa (XTEND-1). De lead-in periode voor de intra-patiënt vergelijking van XTEND-1 was ten minste 26 weken.
Comparability	
Comparability of cohorts	Nvt. Er wordt gebruik gemaakt van de intra-patiënt vergelijkingen van XTEND-1.
Outcome	
Assessment of outcome	Beoordeling door de patiënt zelf, dit kan een mate van subjectiviteit introduceren.
Was follow-up long enough for outcomes to occur	Voor efanesoctocog alfa (XTEND-1) was de mediane follow up met 53 weken voldoende.
Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up van patiënten in de intra-patiënt vergelijking

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking efanesoctocog alfa profylaxe versus factor VIII profylaxe bij hemofilie A: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	efanesoctocog alfa profylaxe	factor VIII profylaxe	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Geschatte jaarlijks aantal behandelde bloedingen (model-based) ABR na mediane follow-up van 53 weken (intra-patiënt XTEND-1) (default klinische relevantiegrens)												
1	Observationele voor- na studie	zeer ernstig[a]	n.v.t.	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	77 ABR na: 0,69 (0,43; 1,12)	77 ABR voor : 2,99 (2,03; 4,42)	Rate ratio 0,23 (95%BI: 0,13; 0,42)	Mean difference -2,30 (95%BI: -3,49; -1,11)	⨁⨁◯◯ Laag	CRUCIAAL
Patiënten met 0 Bloedingen (intra-patiënt XTEND-1) (default klinische relevantiegrens)												
1	Observationele voor- na studie	zeer ernstiga	n.v.t.	niet ernstig	ernstig[b]	niet gevonden	77 Na: 49 (63,6%)	77 Voor: 32 (41,6%)	Relatief risico:*1,53 (1,12; 2,10)	% verschil* -22,07% (95% BI:-28,49; -5,39)	⨁◯◯◯ Zeer Laag	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (Haem-A-QoL physical health) 52 weken t.o.v. baseline (klinische relevantiegrens: -10 punten)												
1	Observationeel	zeer ernstiga	n.v.t.	niet ernstig	ernstig[b]	niet gevonden	98	nvt	nvt	-6,74 (95%BI:-10,13 ; -3,36)	⨁◯◯◯ Zeer Laag	CRUCIAAL
Interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten (gemeten via treatment-emergent serious adverse events) XTEND-1												
1	Observationeel	zeer ernstig[a]	n.v.t.	niet ernstig	ernstig[c]	niet gevonden	159	nvt	Niet te berekenen	15/159 (9,4%)	⨁◯◯◯ Zeer Laag	CRUCIAAL
Stakers door ongunstige effecten XTEND-1												
1	Observationeel	zeer ernstig[a]	n.v.t.	niet ernstig	ernstig[c]	niet gevonden	159	nvt	Niet te berekenen	2/159 (1,3%)	⨁◯◯◯ Zeer Laag	CRUCIAAL

a. Er is een hoog risico op bias door de observationele studieopzet, met kans op selectiebias en confounding gezien randomisatie en een controle-arm ontbreekt. Op basis van de NOS RoB (bijlage 6) zijn er geen redenen om extra af te waarderen.
b. Er is sprake van onnauwkeurigheid doordat het 95%BI van de RR de default klinische relevantiegrens van 1,25 doorkruist..
c. Het aantal events is laag, hierdoor zijn de uitkomsten onnauwkeurig.

* Het relatief risico is berekend door het Zorginstituut met de software Review Manager.

Literatuur

1. EMA/CBG (2024). Samenvatting van de productkenmerken efanesoctocog alfa (Altuvoct®). from https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/altuvoct-epar-product-information_nl.pdf.
2. NVHB. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Hemofilie. 2022.
3. NtvG (2014). Stand van zaken: hemofilie. from https://www.ntvg.nl/artikelen/hemofilie-1.
4. HemoNED (2023). Jaarrapportage HemoNED register 2023. from https://hemoned.nl/media/uploads/file/HemoNed-Jaarrapportage%202023%20(NL)-DEF.pdf.
5. HemoNED (2022). Jaarrapportage HemoNED register 2022. from https://hemoned.nl/media/uploads/file/HemoNed-Jaarrapportage%202022%20(NL)%20(4).pdf.
6. HemoNED. HemoNED rapportage gebruik emicizumab (Hemlibra®). 2023.
7. EMA. Guideline on the clinical requirements for non-replacement therapy in haemophilia A and B 2024.
8. EMA. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products 2019.
9. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, et al. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. Haemophilia 2013; 19: 790-8.
10. Zorginstituut Nederland (2020). Pakketadvies sluisgeneesmiddel emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers. from https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-emicizumab-hemlibra.
11. Zorginstituut Nederland (2023). Pakketadvies sluisgeneesmiddel emicizumab (Hemlibra®) voor de behandeling van matig-ernstige hemofilie A. from https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/11/16/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-emicizumab-hemlibra-voor-de-behandeling-van-matig-ernstige-hemofilie-a-en-een-groot-risico-op-bloedingen.
12. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. Haemophilia 2015; 21: 578-84.
13. Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. N Engl J Med 2024; 391: 235-46.
14. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. N Engl J Med 2023; 388: 310-8.
15. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med 2018; 379: 811-22.
16. Alvarez Roman MT, Kragh N, Guyot P, et al. Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in Adolescent and Adult Patients With Haemophilia A Without Inhibitors. Adv Ther 2024.
17. Klamroth R, Kragh N, Arnaud A, et al. Efanesoctocog Alfa versus Standard and Extended Half-Life Factor VIII Prophylaxis in Adolescent and Adult Patients with Haemophilia A without Inhibitors. Adv Ther 2024.
18. EMA/CBG (2009). Samenvatting van de productkenmerken - octocog alfa (Advate®). from https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/advate-epar-product-information_nl.pdf.
19. EMA/CBG (2015). Samenvatting van de productkenmerken - efmoroctocog alfa (Elocta®). from https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/elocta-epar-product-information_nl.pdf.
20. EMA/CBG (2013). Samenvatting van de productkenmerken - turoctocog alfa (Novoeight®). from https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/novoeight-epar-product-information_nl.pdf.
21. EMA/CBG. Samenvatting van de Productkenmerken emicizumab (Hemlibra®). 2024.
22. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia 2019; 25: 979-87.
23. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood 2021; 137: 2231-42.
24. Kiialainen A, Niggli M, Kempton CL, et al. Effect of emicizumab prophylaxis on bone and joint health markers in people with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 study. Haemophilia 2022; 28: 1033-43.

25. Muniz RL, Camelo RM, Araújo MS, et al. Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Hematol 2023; 16: 1087-97.
26. 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.
27. EMA/CBG (2013). Samenvatting van de productkenmerken - turoctocog alfa. from https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/novoeight-epar-product-information_nl.pdf.
28. EMA (2024). EPAR public assessment report efanesoctocog alfa (Altuvoct®). from https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/altuvoct-epar-public-assessment-report_en.pdf.
29. EMA. EPAR emicizumab (Hemlibra®). 2019.
30. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26 Suppl 6: 1-158.

Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van efanesoctocog alfa (Altuvoct®) voor de behandeling en profylaxe van hemofilie A

Voor beoordeling in het kader van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 20 december 2024

Colofon

Zaaknummer	2024029861
Volgnummer	2024033834
	NStam@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. Dr. H.A. Geuzinge
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Geneesmiddelen
Fabrikant	Sobi

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
1	**Inleiding**	**4**
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	**Uitgangspunten**	**5**
2.1	Aantal patiënten	5
2.1.1	Profylactische behandeling	5
2.1.2	On demand	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.3.1	Profylactische behandeling	7
2.3.2	On demand	10
2.4	Aannames	10
3	**Budgetimpact**	**11**
3.1	Profylactische behandeling	11
3.2	On demand	11
4	**Conclusie**	**13**
5	**Referenties**	**14**

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van efanesoctocog alfa (Altuvoct®) in de basisverzekering. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Efanesoctocog alfa (Altuvoct®) is geregistreerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).[1]

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.[2] Het doel van de profylaxe is om het aantal bloedingen te verminderen. Patiënten kunnen ook *on demand* worden behandeld, waarbij er alleen behandeld wordt als er bloedingen optreden.

Profylaxe

De profylactische behandeling bestaat doorgaans uit recombinant stollingsfactor VIII producten of emicizumab (Hemlibra®). Patiënten die niet eerder behandeld zijn en ernstige hemofilie A hebben, kunnen ook plasmaproducten gebruiken. Recombinant stollingsfactor VIII producten zijn al geruime tijd de standaardbehandeling voor hemofilie A. Er zijn verschillende varianten van op de markt, die allemaal intraveneus meermaals per week toegediend moeten worden. In 2020 is emicizumab in de basisverzekering opgenomen.[3] Dit is een profylactische behandeling die subcutaan eens per week, per 2 weken of 4 weken toegediend wordt.

Uit cijfers van zowel HemoNED als de GIPdatabank blijkt dat sinds 2020 veel patiënten zijn overstapt van profylactische behandeling met factor VIII-producten naar emicizumab. Van de in 2023 geregistreerde patiënten die een profylactische behandeling kregen (n=653), maakte aan het eind van dat jaar 58% (n=378) gebruik van emicizumab en de overige 42% (n=275) van recombinant stollingsfactor VIII.[4] De redenen voor het overstappen lopen erg uiteen: aanwezigheid remmer met bloedingsneiging (10%), slecht perifeer te prikken (17%), niet goed bloedingsvrij (23%) en andere uiteenlopende redenen.[4] Uit dezelfde cijfers blijkt ook dat er slechts 23 (5,7%) patiënten gestopt zijn met emicizumab.[4]

Efanesoctocog alfa zal net als de andere recombinant stollingsfactor VIII producten en emicizumab gekozen kunnen worden voor de profylactische behandeling, wanneer dit is opgenomen in het pakket.

On demand

Patiënten met een mild fenotype hebben in principe geen profylaxe nodig. Deze patiënten worden over het algemeen behandeld met recombinant stollingsfactor VIII als er bloedingen optreden of ter preventie bij chirurgische ingrepen. Het is mogelijk dat patiënten switchen van een van de huidige producten naar efanesoctocog alfa.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De registratiehouder heeft data opgevraagd bij HemoNED om inzicht te krijgen in het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor efanesoctocog alfa. Het betreft data uit mei 2024. Er wordt hierbij onderscheid gemaakt tussen patiënten die profylactisch behandeld worden en patiënten die alleen *on demand* behandeld worden.

Uit de opgevraagde data van 2024 en de jaarrapportages van 2022 en 2023, blijkt dat de prevalentie van hemofilie A licht gestegen is in die periode, namelijk van 1431 naar 1478 patiënten.[5,6] Op basis hiervan is een jaarlijks groeipercentage van 1,6% berekend.

2.1.1 Profylactische behandeling

Op basis van de opgevraagde HemoNED data zijn er in 2024 in totaal 663 patiënten die profylactisch behandeld worden. Rekening houdend met de jaarlijkse stijging van 1,6%, zullen er in jaar 1 (2025), 2 (2026) en 3 (2027) respectievelijk 674, 685 en 696 profylactisch behandeld worden.
In deze BIA wordt onderscheid gemaakt tussen kinderen (jonger dan 12 jaar) en adolescenten + volwassenen (12 jaar en ouder) vanwege een verschil in dosering. Ongeveer 13% van de patiënten met hemofilie is jonger dan 12 jaar.[5] De aantallen patiënten per leeftijdsgroep per jaar zijn weergegeven in **tabel 1**.

Het Zorginstituut verwacht geen hoge marktpenetratie, omdat een groot deel van de patiënten overstapt (of dat al heeft gedaan) op emicizumab. Het Zorginstituut neemt aan dat de meeste patiënten die geswitcht zijn van recombinant stollingsfactor VIII producten naar emicizumab waarschijnlijk niet snel zullen overstappen op efanesoctocog alfa, omdat deze patiënten juist hebben gekozen voor een subcutane behandeling in plaats van een intraveneuze behandeling. Dit wordt bevestigd door de beroepsgroep. De patiëntenvereniging geeft aan dat er mogelijk een kleine groep patiënten is die wel redenen heeft om over te stappen van emicizumab naar efanosoctocog alfa. Als mogelijke redenen noemen zij het hebben van doorbraakbloedingen bij emicizumab en de behoefte aan hogere piekbescherming bij patiënten met een relatief actieve levensstijl. Naar verwachting zal de marktpenetratie van efanesoctocog alfa oplopen tot 20% in jaar 3 voor profylactisch gebruik. Aangezien er veel concurrerende recombinant stollingsfactor VIII producten zijn, waarbij flink onderhandeld wordt in de prijzen, zal ook de uiteindelijke prijs van efanesoctocog van invloed kunnen zijn op de uiteindelijke marktpenetratie. De marktpenetratie die in deze BIA wordt aangenomen is dus erg onzeker.

2.1.2 On demand

Uit de opgevraagde HemoNED data blijkt dat er 794 patiënten gebruik maken van *on demand* behandeling in 2024. Wanneer ook bij dit aantal een jaarlijks groeipercentage van 1,6% wordt toegepast, zullen er in jaar 1, 2 en 3 respectievelijk 807, 820 en 833 patiënten *on demand* behandeld worden. De aantallen patiënten per leeftijdsgroep per jaar zijn weergegeven in **tabel 1**.

Het Zorginstituut verwacht dat de marktpenetratie voor efanesoctocog alfa voor *on demand* behandeling hoger zal zijn dan bij de profylaxe. Er wordt uitgegaan van 7,5% in jaar 1, 15% in jaar 2 en 30% in jaar 3. De langere halfwaardetijd van efanesoctocog alfa ten opzichte van de huidige recombinant stollingsfactor VIII producten kan met name bij de genezing na chirurgische ingrepen in reden zijn om over te stappen. Ook hierbij dient de kanttekening te worden geplaatst dat de marktpenetratie ook afhankelijk zal zijn van verschillende factoren.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten met profylactische behandeling	673,8	684,8	695,9

waarvan adolescenten en volwassenen (≥12 jr)	586,2	595,8	605,5
waarvan kinderen (<12 jr)	87,6	89,0	90,5
Aantal patiënten met *on demand* behandeling	806,9	820,1	833,4
waarvan adolescenten en volwassenen (≥12 jr)	702,0	713,5	725,1
waarvan kinderen (<12 jr)	104,9	106,6	108,3
Marktpenetratie			
Profylactische behandeling	5%	10%	20%
On demand behandeling	7,5%	15%	30%
Aantal patiënten dat gebruik zal maken van efanesoctocog alfa – profylaxe			
waarvan adolescenten en volwassenen (≥12 jr)	29	60	121
waarvan kinderen (<12 jr)	4	9	18
Aantal patiënten dat gebruik zal maken van efanesoctocog alfa – on demand			
waarvan adolescenten en volwassenen (≥12 jr)	54	107	218
waarvan kinderen (<12 jr)	8	16	33

2.2 Substitutie

Er zijn verschillende recombinant stollingsfactor VIII producten beschikbaar in Nederland. Uit cijfers van de GIPdatabank kan een grove schatting gemaakt worden van de verdeling van het gebruik van de verschillende producten. Hieruit blijkt dat octocog alfa (Advate®), efmoroctocog alfa (Elocta®) en turoctocog alfa (NovoEight®) de meest gebruikte recombinant stollingsfactor VIII producten zijn, met een marktaandeel van respectievelijk 25%, 15% en 50%. De overige 10% zijn andere recombinant stollingsfactor VIII producten. In deze berekening wordt alleen gerekend met de drie meest gebruikte producten, waarbij de volgende verdeling gebruikt wordt:

- Octocog alfa (Advate®): 28% (25/90%=28%)
- Efmoroctocog alfa (Elocta®): 16% (15%/90%=16%)
- Turoctocog alfa (NovoEight®): 56% (100%-28%-16%=56%)

Deze producten kunnen voor zowel profylactische behandeling als *on demand* gebruikt worden. Dit onderscheid is niet te maken in de cijfers van de GIPdatabank, dus daarom wordt in deze BIA voor beide vormen van behandeling dezelfde verdeling aangehouden. Alle recombinant stollingsfactor VIII producten worden intraveneus toegediend, met een interval variërend van 2 tot 5 dagen.

Bij de profylactische behandeling wordt, naast de recombinant stollingsfactor VIII producten, ook emicizumab gesubstitueerd. Hierbij wordt aangenomen dat de substitutie voor 50% uit recombinant stollingsfactor VIII producten bestaat en voor 50% uit emicizumab. De patiëntenvereniging geeft aan dat ondanks dat patiënten recent zijn overgestapt op emicizumab, er voor sommigen toch redenen zijn om weer van behandeling te switchen. De precieze verdeling van de substitutie is lastig is te schatten en daarmee is dit een onzekere aanname.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Efanesoctocog alfa is geïndiceerd voor zowel volwassen patiënten als kinderen. De behandeling is onderzocht in de XTEND-1 studie en de XTEND-kids studie. In de XTEND-1 studie waren patiënten van 12 jaar en ouder.[7] In de XTEND-kids studie betrof het kinderen van een leeftijd onder de 12 jaar.[8] Voor het berekenen van de benodigde gewichtsafhankelijke doseringen van de verschillende behandelingen in deze BIA, worden de leeftijdscategorieën en het gemiddelde gewicht per leeftijdscategorie van deze studies gehanteerd. In de XTEND-1 studie hadden patiënten een gemiddeld gewicht van 78,5 kg.[7] Patiënten in de XTEND-kids studie hadden een gemiddeld gewicht van 26,6 kg.[8]

In deze BIA wordt uitgegaan van doseringen zoals vermeld in de SmPCs en van lijstprijzen. Hierbij dient vermeld te worden dat de daadwerkelijk betaalde prijzen voor de recombinant stollingsfactor VIII producten aanzienlijk lager zijn dan de lijstprijzen doordat hierover in het veld wordt onderhandeld. De onderhandelde prijzen zijn niet openbaar bekend en daarom niet meegenomen in de berekeningen.

In de praktijk worden de doseringen afgerond op hele flacons, waarbij er geen sprake is van verspilling. Hierbij kan zowel naar onder als boven worden afgerond. Daarbij geldt dat flacons van 250 IE alleen bij kinderen worden ingezet en niet bij volwassenen.

2.3.1 Profylactische behandeling

Bij profylactische behandelingen zijn patiënten gemiddeld niet 100% therapietrouw.[9] Het is echter niet bekend hoeveel procent van de aanbevolen dosering daadwerkelijk wordt toegediend. Om deze reden wordt er vooralsnog uitgegaan van 100% therapietrouw in de berekeningen.

Patiënten die gebruik maken van profylactische behandeling krijgen soms toch nog te maken met het optreden van (spontane) bloedingen. Uit de XTEND-1 studie blijkt dat er ongeveer 2,96 bloedingen per patiënt per jaar optreden bij gebruik van de huidige recombinant stollingsfactor VIII producten, en 0,69 bloedingen per patiënt per jaar bij gebruik van efanesoctocog alfa.[7] Het is echter niet bekend bij hoeveel van deze bloedingen behandeling met een extra dosering stollingsfactor VIII nodig was. In deze BIA wordt daarom aangenomen dat bij alle bloedingen een extra dosis nodig is. Voor kinderen onder de 12 jaar worden dezelfde aantallen behandelde bloedingen aangenomen.

2.3.1.1 Efanesoctocog alfa

Efanesoctocog alfa komt beschikbaar in verschillende hoeveelheden: 250 IE, 500 IE, 750 IE, 1000 IE, 2000 IE, 3000 IE en 4000 IE. De registratiehouder geeft aan dat de flacons van 750 IE pas later beschikbaar komen. Om deze reden is in deze BIA niet gerekend met deze flacons. De apotheekinkoopprijzen (AIPs) zijn weergegeven in **tabel 2**. De aanbevolen dosering voor profylaxe is 50 IE per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per week.[1] Met een lichaamsgewicht van 78,5 kg voor adolescenten en volwassenen, komt het benodigde aantal IE per toediening uit op 3925 IE. Hiervoor zou één flacon met 4000 IE nodig zijn. De kosten komen hiermee uit op €4120,00 per toediening.
Voor kinderen, met een gemiddeld lichaamsgewicht van 26,6 kg, geldt een benodigde hoeveelheid van 1330 IE. In de praktijk zal dit waarschijnlijk neerkomen op een flacon van 1000 IE en een flacon van 250 IE. De kosten voor kinderen komen hiermee uit op €1.287,00 per toediening. De kosten voor een heel jaar behandelen bedragen €214.865 voor adolescenten en volwassenen, en €67.170 voor kinderen (zie **tabel 3**).

2.3.1.2 Octocog alfa (Advate®)

Octocog alfa (Advate®) is beschikbaar in flacons van 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE en 2000 IE. De AIPs per flacon zijn weergegeven in **tabel 2**. De aanbevolen dosering voor volwassenen is 20-40 IE per 2-3 dagen.[10] In de berekeningen wordt uitgegaan van 30 IE per 2,5 dag. Voor kinderen onder de 6 jaar wordt een toedieningsfrequentie 3-4 keer per week aanbevolen. Voor kinderen van 6 jaar en ouder gelden dezelfde aanbevelingen als voor volwassenen. In de berekeningen wordt voor alle kinderen dezelfde dosering en frequentie als voor volwassenen toegepast. De berekeningen en kosten per patiënt per jaar zijn weergegeven in **tabel 3**.

2.3.1.3 Efmoroctocog alfa (Elocta®)

Efmoroctocog alfa (Elocta®) is beschikbaar in flacons van 250 IE, 500 IE, 750 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE en 3000 IE. De AIPs per flacon zijn weergegeven in **tabel 2**. De aanbevolen dosering is 50 IE per 3-5 dagen.[11] In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere doseringsintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn. Dit staat echter niet concreet in een dosering en doseringsinterval uitgewerkt in de SmPC. In de berekeningen wordt voor alle leeftijdscategorieën aangenomen dat de behandeling eens in de 4 dagen

toegediend wordt. De berekeningen en kosten per patiënt per jaar zijn weergegeven in **tabel 3**.

2.3.1.4 Turoctocog alfa (NovoEight®)

De beschikbare sterktes en bijbehorende apotheekinkoopprijzen van turoctocog alfa (NovoEight®) zijn weergegeven in **tabel 2**. De aanbevolen dosering voor volwassenen is 20-40 IE/kg per 2 dagen. In de berekeningen wordt uitgegaan van 30 IE/kg. Voor kinderen onder de 12 jaar wordt het volgende aanbevolen: 25-50 IE/kg per 2 dagen.[12] Ook hierbij wordt in de berekeningen van de gemiddelde aanbevolen hoeveelheid uitgegaan, namelijk 37,5 IE/kg. De berekeningen en kosten per patiënt per jaar zijn weergegeven in **tabel 3**.

Tabel 2: Apotheekinkoopprijzen van de beschikbare flacons

	Efanesoctocog alfa (Altuvoct®)	Octocog alfa (Advate®)	Efmoroctocog alfa (Elocta®)	Turoctocog alfa (NovoEight®)
Apotheekinkoopprijzen per sterkte				
250 IE	€257,50	€238,50	€238,44	€238,50
500 IE	€515,00	€477,00	€476,88	€477,00
750 IE	n.v.t.	n.v.t.	€715,32	n.v.t.
1000 IE	€1.030,00	€954,00	€953,77	€954,00
1500 IE	€2.060,00	€1.431,00	€1.430,65	€1.431,00
2000 IE	€3.090,00	€1.908,00	€1.907,54	€1.908,00
3000 IE	€3.090,00	n.v.t.	€2.861,32	€2.862,00
4000 IE	€4.120,00	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

In deze tabel zijn lijstprijzen weergegeven op basis van de G-standaard van december 2024. De werkelijk betaalde prijzen zijn lager dan de lijstprijzen door prijsonderhandelingen.

Tabel 3: Kosten per patiënt per jaar per behandeling

	Efanesoctocog alfa (Altuvoct®)	Octocog alfa (Advate®)	Efmoroctocog alfa (Elocta®)	Turoctocog alfa (NovoEight®)
Adolescenten en volwassenen				
Dosering	50 IE/kg eenmaal per week	30 IE/kg per 2,5 dag	50 IE/kg per 4 dagen	30 IE per 2 dagen
Benodigde IE per toediening	3925 IE	2355 IE	3925 IE	2355 IE
Benodigd aantal flacons per toediening	1x 4000 IE	1x 500 IE 1x 2000 IE	1x 1000 IE 1x 3000 IE	1x 500 IE 1x 2000 IE
Kosten per toediening	€4.120,00	€2.385,00	€3.815,08	€2.385,00
Aantal toedieningen per jaar	52,1+0,69	146,0+2,96	91,3+2,96	182,5+2,96

Kosten per patiënt per jaar	€214.865	€348.642	€348.396	€435.803
Kinderen				
Dosering	50 IE/kg eenmaal per week	30 IE/kg per 2,5 dag	50 IE/kg per 4 dagen	37,5 IE per 2 dagen
Benodigde IE per toediening	1330 IE	798 IE	1330 IE	998 IE
Benodigd aantal flacons per toediening	1x 250 IE 1x 1000 IE	1x 250 IE 1x 500 IE	1x 250 IE 1x 1000 IE	1x 1000 IE
Kosten per toediening	€1.287,50	€715,50	€1.192,21	€954,00
Aantal toedieningen per jaar	52,1+0,69	146,0+2,96	91,3+2,96	182,5+2,96
Kosten per patiënt per jaar	€67.170	€104.895	€109.059	€174.645

In deze tabel zijn afgeronde getallen weergegeven. In de berekeningen zijn er echter geen getallen afgerond.
De berekeningen zijn op basis van lijstprijzen. De werkelijk betaalde prijzen zijn lager dan de lijstprijzen door prijsonderhandelingen.

2.3.1.5 Emicizumab

Emicizumab is beschikbaar in verschillende flacons van 12 mg/0,4 ml, 30 mg/1,0 ml, 60 mg/0,4 ml, 105 mg/0,7 ml, 150 mg/1 ml en 300 mg/2 ml voor subcutane injectie. De kleinste flacon bedraagt €908,57 en de grootste €22.714,29 (zie **tabel 4**).[13] De aanbevolen dosis van emicizumab is 1,5 mg/kg eenmaal per week, 3 mg/kg elke twee weken of 6 mg/kg elke vier weken.[14] Alle drie de doseringsschema's resulteren in dezelfde kosten. Om deze BIA niet overmatig complex te maken, wordt alleen het dosseringsschema 3mg/kg per twee weken doorgerekend. De berekeningen en kosten per patiënt per jaar zijn weergegeven in **tabel 4**.

Tabel 4: kosten per patiënt per jaar van emicizumab

	Adolescenten en volwassenen	Kinderen
AIP per flacon	12 mg/0,4ml: €908,57 30 mg/1,0ml: €2.271,43 60 mg/0,4ml: €4.542,86 105 mg/0,7ml: €7.950,00 150 mg/1ml: 11.357,14 300 mg/2ml: €22.714,29	
Dosering	3 mg/kg elke twee weken	
Benodigde flacons per toediening	4x 60 mg	1x 60 mg en 2x 12 mg
Kosten per toediening	€18.171,44	€6.360,00
Aantal toedieningen per jaar	26,1	
Kosten per patiënt per jaar	€473.755,40	€165.814,29

2.3.1.6 Gewogen gemiddelde kosten substitutie

Zoals in **paragraaf 2.2.1** is beschreven, wordt uitgegaan van de volgende verdeling van het gebruik van recombinant stollingsfactor VIII producten: 28% octocog alfa (Advate®), 16% efmoroctocog alfa (Elocta®) en 56% turoctocog alfa (NovoEight®). Op basis hiervan en de berekende kosten per patiënt per jaar van ieder product (zie **tabel 3**) komen de gewogen gemiddelde kosten per patiënt van recombinant stollingsfactor VIII producten uit op €397.549 voor adolescenten en volwassenen, en €144.720 voor kinderen.

In **paragraaf 2.1.1** staat beschreven dat wordt aangenomen dat 50% van de substitutie bestaat uit recombinant stollingsfactor VIII producten en 50% uit emicizumab. Hiermee komen de gemiddelde kosten van substitutie in deze BIA uit op **€435.652** voor adolescenten en volwassenen, en **€155.267** voor kinderen.

2.3.2 On demand

Om de kosten per patiënt per jaar van *on demand* behandeling te kunnen schatten bij patiënten die niet profylactisch worden behandeld, moet er een aanname worden gedaan omtrent het gemiddelde aantal bloedingen dat optreedt. Op basis van een studie van Kloosterman et al. wordt aangenomen dat er gemiddeld 1 bloeding per patiënt per jaar optreedt.[15]

Voor het behandelen van een bloeding is doorgaans één dosering van recombinant stollingsfactor VIII nodig. In **tabel 3** zijn te kosten per toediening weergegeven. Efanesoctocog alfa kost €4.120 per toediening bij adolescenten en volwassen. Voor kinderen bedragen de kosten per toediening van efanesoctocog alfa €1.287,50. Wanneer wordt uitgegaan van de verdeling van de huidige van recombinant stollingsfactor VIII producten dan bedragen de kosten per toediening voor adolescenten en volwassenen €2.610. Voor kinderen bedraagt dit €925.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten met hemofilie A stijgt met 1,6% per jaar.
- 13% van de patiënten is jonger dan 12 jaar.
- Voor profylactische behandeling wordt een marktpenetratie verwacht van 20% in jaar 3. Voor *on demand* behandeling van bloedingen zal de marktpenetratie oplopen tot 30% in jaar 3.
- Voor het huidige gebruik van recombinant stollingsfactor VIII producten wordt de volgende marktverdeling aangehouden: 28% octocog alfa (Advate®), 16% efmoroctocog alfa (Elocta®) en 56% turoctocog alfa (NovoEight®)
- De behandelingen die gesubstitueerd worden door efanesoctocog bij profylaxe bestaan voor 50% uit recombinant stollingsfactor VIII producten en 50% emicizumab.
- Adolescenten en volwassenen wegen gemiddeld 78,5 kg.[7] Kinderen met een leeftijd jonger dan 12 jaar hebben een gemiddeld gewicht van 26,6 kg.[8]
- Patiënten die gebruik maken van profylaxe krijgen gemiddeld per jaar nog 0,69 bloedingen bij gebruik van efanesoctocog alfa en 2,96 bloedingen bij gebruik van de huidige recombinant stollingsfactor VIII producten.
- Er wordt uitgegaan van de aanbevolen doseringen op basis van de SmPC van alle producten.
- Er wordt uitgegaan van lijstprijzen. De daadwerkelijk betaalde prijzen liggen lager.
- Doseringen worden afgerond op hele flacons, waarbij er geen sprake is van verspilling. Hierbij kan dus zowel naar boven als naar beneden worden afgerond.
- Bij volwassenen worden geen flacons met 250 IE gebruikt.

3 Budgetimpact

In **tabel 5** staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer efanesoctocog alfa wordt vergoed voor de behandeling van hemofilie A. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

3.1 Profylactische behandeling

Het macrokostenbeslag van efanesoctocog alfa bedraagt €6,5 miljoen in jaar 1, €13,5 miljoen in jaar 2 en €27,2 miljoen in jaar 3. Rekening houdend met substitutie op basis van lijstprijzen, bedraagt de budgetimpact voor profylactische behandeling €-6,8 miljoen in jaar 1, €-14,0 miljoen in jaar 2 en €-28,3 miljoen in jaar 3. De daadwerkelijk betaalde prijzen zijn echter lager dan de lijstprijzen dus het is onduidelijk of er in de praktijk ook sprake zou zijn van een kostenbesparing.

3.2 On demand

Voor *on demand* gebruikt bedraagt het macrokostenbeslag van efanesoctocog alfa €228.660 in jaar 1, €461.440 in jaar 2 en €940.648 in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact voor *on demand* behandeling €82.908 in jaar 1, €167.325 in jaar 2 en €341.051 in jaar 3. Ook hierbij dient vermeld te worden dat dit waarschijnlijk een onderschatting is door gebruik van lijstprijzen.

Tabel 5: Budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Profylactische behandeling			
Aantal patiënten dat gebruik zal maken van efanesoctocog alfa – profylaxe waarvan adolescenten en volwassenen (≥12 jr) waarvan kinderen (<12 jr)	33 29 4	69 60 9	139 121 18
Totale kosten per jaar efanesoctocog alfa (macrokostenbeslag) waarvan adolescenten en volwassenen (≥12 jr) waarvan kinderen (<12 jr)	€ 6.499.752 € 6.231.072 € 268.680	€ 13.496.402 € 12.891.873 € 604.529	€ 27.207.669 € 25.998.611 € 1.209.058
Totale kosten substitutie waarvan adolescenten en volwassenen (≥12 jr) waarvan kinderen (<12 jr)	€ 13.254.976 € 12.633.908 € 621.069	€ 27.536.524 € 26.139.120 € 1.397.404	€ 55.508.700 € 52.713.891 € 2.794.809
Budgetimpact - profylaxe	€ -6.755.225	€ -14.040.122	€ -28.301.031
On demand			
Aantal patiënten dat gebruik zal maken van efanesoctocog alfa – *on demand* waarvan adolescenten en volwassenen (≥12 jr) waarvan kinderen (<12 jr)	61 53 8	123 107 16	251 218 33
Totale kosten per jaar efanesoctocog alfa (macrokostenbeslag) waarvan adolescenten en volwassenen (≥12 jr) waarvan kinderen (<12 jr)	€ 228.660 € 218.360 € 10.300	€ 461.440 € 440.840 € 20.600	€ 940.648 € 898.160 € 42.488
Totale kosten substitutie waarvan adolescenten en volwassenen (≥12 jr)	€ 145.752 € 138.356	€ 294.115 € 279.322	€ 599.597 € 569.085

waarvan kinderen (<12 jr)	€ 7.397	€ 14.794	€ 30.512
Budgetimpact – *on demand*	€ 82.908	€ 167.325	€ 341.051
Budgetimpact totaal	**€ -6.672.317**	**€ -13.872.797**	**€ -27.959.980**

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 139 patiënten met hemofilie A gebruik gaan maken van efanesoctocog alfa voor profylactische behandeling en 251 patiënten voor *on demand* behandeling van bloedingen. De kosten van efanesoctocog alfa per patiënt per jaar bedragen €67.170 tot €214.865 (afhankelijk van leeftijd en gewicht) voor profylactische behandeling. Voor *on demand* behandeling van een bloeding bedragen de kosten €1.287,50 tot €4.120 (kosten ook afhankelijk van leeftijd en gewicht). Er vindt substitutie plaats van octocog alfa (Advate®), efmoroctocog alfa (Elocta®), turoctocog alfa (NovoEight®) en emicizumab (Hemlibra®) waarvan de gewogen gemiddelde kosten van profylaxe per patiënt per jaar €155.267 tot €435.652 bedragen, op basis van de lijstprijzen. Voor *on demand* behandeling van bloedingen kosten deze middelen €925 tot €2.610 per bloeding, waarbij ook is uitgegaan van lijstprijzen.

Het macrokostenbeslag van efanesoctocog bedraagt €27,2 miljoen voor profylactische behandeling en €940.648 voor *on demand* behandeling in jaar 3. In datzelfde jaar komt de budgetimpact uit op €-28,3 miljoen. Het Zorginstituut benadrukt echter dat de onderhandelde prijzen van octocog alfa (Advate®), efmoroctocog alfa (Elocta®), turoctocog alfa (NovoEight®) en emicizumab aanzienlijk lager zullen zijn dan de lijstprijzen. Hierdoor valt de budgetimpact van efanesoctocog alfa in de werkelijkheid hoger uit.

Naast de onzekerheid over de prijzen, bestaat er ook onzekerheid over de marktpenetratie van efanesoctocog alfa en de verdeling van de gesubstitueerde behandelingen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 oktober 2024.

5 Referenties

1. EMA. SmPC Altuvoct. 2024.
2. Nederlands Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB). Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Hemofilie. https://publicatie.hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2022/08/richtlijn_hemofilie_2023.pdf
3. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel emicizumab (Hemlibra®) als routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A zonder remmers. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/02/17/pakketadvies-emicizumab-hemlibra
4. HemoNED. Rapportage gebruik emicizumab (Hemlibra®). https://hemoned.nl/nieuws/emicizumab-rapport-2024/
5. HemoNED. Jaarrapportage 2023. https://hemoned.nl/nieuws/hemoned-jaarrapportage-2023/
6. HemoNED. Jaarrapportage 2022. https://hemoned.nl/publicaties/jaarrapportages/
7. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. Jan 26 2023;388(4):310-318. doi:10.1056/NEJMoa2209226
8. Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. Jul 18 2024;391(3):235-246. doi:10.1056/NEJMoa2312611
9. Schrijvers LH, Beijlevelt-van der Zande M, Peters M, et al. Adherence to prophylaxis and bleeding outcome in haemophilia: a multicentre study. *Br J Haematol*. Aug 2016;174(3):454-60. doi:10.1111/bjh.14072
10. EMA. SmPC Advate. 2018.
11. EMA. SmPC Elocta. 2024.
12. EMA. SmPC NovoEight. 2021.
13. Z-index. G-standaard december 2024. 2024.
14. EMA. SmPC Hemlibra. 2024.
15. Kloosterman FR, Zwagemaker AF, Bagot CN, et al. The bleeding phenotype in people with nonsevere hemophilia. *Blood Adv*. Jul 26 2022;6(14):4256-4265. doi:10.1182/bloodadvances.2022007620