

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en
Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
3 augustus 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P-2705783

Datum
2 oktober 2006

Ons kenmerk
PAK/26085594

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 06/22: entecavir (Baraclude®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 3 augustus 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot entecavir (Baraclude) 0,5 mg en 1 mg tabletten. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 06/22, dat als bijlage is toegevoegd.

Entecavir is bestemd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudende spiegels van alanine-aminotransferase en histologische tekenen van leverontsteking en fibrose.

Volgens CFH-rapport 06/22 heeft entecavir bij de behandeling van hepatitis B een therapeutische meerwaarde boven lamivudine. Op grond van een indirecte vergelijking kan vooralsnog niet worden aangenomen dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen entecavir en adefovir. Entecavir kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met adefovir. Entecavir en adefovir kunnen worden opgenomen in een nieuw cluster op bijlage 1A met een standaarddosering van respectievelijk 0,5 mg en 10 mg.

Hoogachtend,

W.G.M. Toenders, apotheker
Secretaris CFH

Rapport

**CFH-rapport 06/22
entecavir (Baraclude®)**

Op 2 oktober 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

26075106

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

2	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. entecavir (Baraclude®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5. Standaarddosering
4	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
4	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 3 augustus 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Baraclude®

1. Inleiding

In de brief van 3 augustus 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Baraclude®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. entecavir (Baraclude®)

Samenstelling

Tablet 0.5 mg en 1 mg.

Geregistreerde indicatie

Behandeling van chronische hepatitis-B bij volwassenen met gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudende spiegels van alanine—aminotransferase en histologische tekenen van actieve leverontsteking en fibrose.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor entecavir te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering 2005.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Vergelijking met lamivudine, adefovir en interferon alfa komt als eerste in aanmerking.

Aangezien de interferonen subcutaan worden toegediend is entecavir niet onderling vervangbaar met deze middelen vanwege een verschil in toedieningsweg.

Lamivudine tabletten en adefovir tabletten bevinden zich op bijlage 1B van de regeling. Gezien het toepassingsgebied van de beide middelen dient een beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid plaats te vinden aan de hand van de hieronder vermelde criteria.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Geregistreerde indicatie lamivudine: Behandeling van een Hiv-infectie in combinatie met andere anti-retrovirale middelen. Volwassenen met gecompenseerde chronische hepatitis-B met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum alanine aminotransferase (ALT)-spiegels en histologische tekenen van actieve leverontsteking en/of fibrose. Volwassenen met gedecompenseerde hepatitis-B.

Geregistreerde indicatie adefovir: Behandeling van chronische hepatitis-B bij volwassenen met gecompenseerde leverziekte

met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudend spiegels van alanine-aminotransferase en histologische tekenen van actieve leverontsteking en fibrose. Behandeling van chronische hepatitis-B bij volwassenen met gedecompenseerde leverziekte.

Geregistreerde indicatie entecavir: Behandeling van chronische hepatitis-B bij volwassenen met gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudende spiegels van alanine—aminotransferase en histologische tekenen van actieve leverontsteking en fibrose.

Conclusie: Het indicatiegebied van entecavir komt niet overeen met dat van lamivudine omdat entecavir niet is geregistreerd voor de behandeling van een Hiv-infectie.

Het indicatiegebied van entecavir is gelijksoortig aan het indicatiegebied van adefovir. Entecavir is niet geregistreerd bij de behandeling van gedecompenseerde leverziekte, maar dit is ook niet de hoofdindicatie van adefovir.

Gelijke toedieningsweg

Lamivudine, adefovir en entecavir worden oraal toegediend

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Lamivudine is geregistreerd voor de leeftijd van 3 maanden en ouder. Adefovir is geregistreerd voor een leeftijd van 18 jaar en ouder. Entecavir is eveneens geregistreerd voor de leeftijd van 18 jaar en ouder.

Adefovir en entecavir zijn geregistreerd voor dezelfde leeftijdscategorie. Lamivudine echter kan worden toegepast bij een bredere leeftijdscategorie.

Conclusie: de leeftijdscategorie komt overeen.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Entecavir is in klinisch onderzoek niet vergeleken met adefovir. Wel zijn vergelijkende onderzoeken verricht met lamivudine. Entecavir heeft een hogere virale activiteit vergeleken met lamivudine.

Zowel entecavir als adefovir hebben een statistisch significant verbetering van de leverhistologie, de virale load en de ALAT normalisatie. Adefovir vertoonde een significant hogere HbeAg seroconversie en HbeAg verlies in vergelijking tot placebo. Op grond van een indirecte vergelijking kan vooralsnog niet worden aangenomen dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen entecavir en adefovir.

In klinisch onderzoek zijn geen relevante verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen entecavir en lamivudine. Volgens de Emea verdienen enkele bijwerkingen wel speciale aandacht zoals eventuele carcinogene bijwerkingen gerapporteerd in knaagdieren en ALAT-verhogingen. Lange

termijn gegevens over de veiligheid van entecavir ontbreken. Op grond van de beschikbare gegevens kan vooralsnog worden aangenomen dat de bijwerkingenprofielen van entecavir en adefovir overeenkomen.

Conclusie: op grond van de beschikbare gegevens kan niet worden gesteld dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen entecavir en adefovir.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Entecavir is onderling vervangbaar met adefovir.

2.a.5. Standaarddosering

De DDD van entecavir is vastgesteld op 0,5 mg. De geregistreerde dosering bij niet eerder behandelde patiënten is 0,5 mg en bij patiënten die niet meer reageren op lamivudine 1 mg. De DDD ligt binnen de doseringsrange.

DDD van adefovir is vastgesteld op 10 mg. De geregistreerde dosering is 10 mg eenmaal per dag. De DDD komt overeen met de standaarddosering.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Entecavir en adefovir kunnen worden geclusterd in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A.

3. Conclusie

Entecavir is onderling vervangbaar met adefovir. Baraclude® kan samen met Hepsera® worden geplaatst op bijlage 1A in een nieuw te vormen cluster met een standaarddosering van resp. 0,5 mg en 10 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport entecavir (baraclude ®) bij de indicatie chronische hepatitis B

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel entecavir (Baraclude®) tabletten. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met (peg)interferon alfa, lamivudine en adefovir. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Entecavir vertoont een significante verbetering van de leverhistologie in vergelijking tot lamivudine bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met nucleoside analoga en bij patiënten die niet meer reageren op of resistentie hebben tegen lamivudine. Zowel bij HBeAg positieve als negatieve patiënten zijn significant hogere percentages niet-detecteerbare serum HBV DNA waarden, normalisatie van de ALAT-waarden en gemiddelde reductie van serum virale load ten opzichte van baseline waargenomen ten gunste van entecavir. Er was geen significant verschil in HBeAg seroconversie tussen entecavir en lamivudine bij HBeAg-positieve patiënten. Daarnaast was het percentage complete virologische respons (secundaire eindpunt) laag (18% voor zowel entecavir als lamivudine) en niet significant verschillend in de beide behandelarmen. Bij patiënten die niet meer reageren op of die resistentie hebben tegen lamivudine was het percentage patiënten na 48 weken met niet-detecteerbare HBV DNA en normalisatie van serum ALAT-waarden significant hoger ten gunste van entecavir.

In klinisch onderzoek zijn geen relevante verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen entecavir en lamivudine. Volgens de Emea verdienen enkele bijwerkingen wel aandacht zoals eventuele carcinogene bijwerkingen gerapporteerd in knaagdieren en ALAT-verhogingen. Lange termijn gegevens over de veiligheid van entecavir ontbreken. Bij entecavir gebruik is tijdens klinische onderzoeken bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met nucleoside analoga geen resistentieontwikkeling waargenomen. Lange termijn gegevens (langer dan twee jaar) ontbreken echter. Het gebruiksgemak van entecavir verschilt niet van het gebruiksgemak van lamivudine en adefovir, maar is gunstiger in vergelijking tot de (peg)interferonen. Entecavir heeft een hogere antivirale activiteit vergeleken met lamivudine. Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken gepubliceerd met adefovir. Op grond van een indirecte vergelijking kan voorsnog niet worden aangenomen dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen entecavir en adefovir.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hepatitis B heeft entecavir een therapeutische meerwaarde vergeleken met lamivudine. Op grond van een indirecte vergelijking kan voorsnog niet worden aangenomen dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen entecavir en adefovir.

2. Inleiding

entecavir

<i>Geneesmiddel</i>	Entecavir
<i>Samenstelling</i>	Tablet 0,5 mg en 1 mg.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Behandeling van chronische hepatitis-B bij volwassenen met gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudende spiegels van alanine—aminotransferase en histologische tekenen van actieve leverontsteking en fibrose.
<i>Dosering</i>	Bij niet eerder behandelde patiënten 0,5 mg eenmaal per dag. Bij patiënten die niet meer reageren op of resistent zijn tegen lamivudine 1 mg eenmaal per dag.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Entecavir is een nucleosideanalogon van guanosine met activiteit

	tegen HBV-polymerase.
--	-----------------------

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Behandeling van een chronische hepatitis B virus (HBV) infectie komt in aanmerking bij patiënten met aantoonbare virale replicatie en biochemische tekenen van ontstekingsactiviteit. Voor de behandeling van chronische hepatitis B zijn de interferonen, lamivudine en adefovir geregistreerd.

In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt voor initiële therapie vooralsnog de voorkeur gegeven aan interferon-alfa omdat alleen hiermee een kans op 'curatie' is aangetoond. Indien bij deze patiënten een relapse optreedt, interferon-alfa niet werkzaam blijkt, niet wordt verdragen of is gecontra-indiceerd, komt gebruik van lamivudine in aanmerking. Lamivudine komt wel als eerste in aanmerking bij immunogecompromitteerde patiënten, transplantatiepatiënten, bij patiënten met een Hiv-infectie, bij een zogenaamde pre-core mutant van het hepatitis B virus (HBeAg-negatieve patiënten) en patiënten met (gedecompenseerde) levercirrose. Opgemerkt moet worden dat behandeling met lamivudine in het algemeen langdurig is en HBeAg- of HBsAg-seroconversie (een parameter voor genezing) slechts bij een minderheid wordt bereikt. Adefovir komt pas in aanmerking als de therapie met interferon- α en lamivudine niet mogelijk is vanwege falen van de therapie of bij intolerantie.¹

In een informatiefolder van het Nationaal Hepatitis Centrum wordt geen specifieke voorkeur uitgesproken voor één van de middelen. Wel wordt er een voorkeur uitgesproken voor het peginterferon alfa-2a in vergelijking tot het niet gepegyleerde interferon in verband met een lagere toedieningsfrequentie en hogere effectiviteit. Gewezen wordt op de bijwerkingen van de interferonen. Van lamivudine en adefovir wordt als voordeel aangevoerd het gebruiksgemak en een gunstiger bijwerkingenprofiel vergeleken met de interferonen. Van lamivudine en adefovir worden als nadelen vermeld de onzekere behandelduur, de toenemende resistentie tegen deze middelen en het gegeven dat het afweersysteem in tegenstelling tot de interferonen niet wordt gestimuleerd.² Er is een Nederlandse behandelrichtlijn van het Genootschap Maag Darm Lever artsen in ontwikkeling.

In de Europese richtlijn worden de interferonen aangegeven als eerste keus. Bij contra-indicaties, intoleranties of ineffectiviteit komen lamivudine en adefovir in aanmerking. Deze consensusrichtlijn is echter opgesteld in september 2002.³

Chronische Hepatitis B virus infecties vallen in twee brede categorieën uiteen: HBeAg-positief en HBeAg-negatief.

HBeAg-positief duidt op een zich stevig replicerend virus dat tevens hoge serum HBV-DNA spiegels teweegbrengt. Bij patiënten die HBeAg-positief zijn kan sprake zijn van 'seroconversie' (verlies van HBeAg en de ontwikkeling van anti-HBe antilichaam). HBeAg seroconversie treedt op wanneer het immuunsysteem erin slaagt weerstand te bieden tegen het hepatitis B virus. Hepatitis B therapie kan dit proces versnellen. Seroconversie van HBeAg-antigeen is een marker voor de overgang van chronische hepatitis B virus infecties naar de status van inactief HBs-dragerschap en biedt zicht op een gunstige afloop op langere termijn met een zeer geringe kans op cirrose of hepatocellulair carcinoom.

De HBeAg-negatieve vorm van chronische hepatitis B infectie wordt gekenmerkt door de afwezigheid van HBeAg als gevolg van een zogenaamde pre-core mutant van hepatitis B virus. Ondanks de afwezigheid van HBeAg duiden waarneembare HBV DNA spiegels en necro-inflammatie evenwel op actieve virusreplicatie. Bij HBeAg-negatieve patiënten is de HBeAg seroconversie niet mogelijk. Bij de behandeling van HBeAg-negatieve patiënten zijn er dus geen andere duidelijke 'eindpunten' dan de volledige eradicatie van de ziekte. De HBeAg-negatieve patiënten dienen daarom te worden voorzien van een langdurige therapie die blijvende onderdrukking van de HBV-DNA bewerkstelligt.

Eradicatie van de HBV infectie is gedefinieerd als het verdwijnen van HBV oppervlakte antigeen (HBsAg) en de ontwikkeling van het antilichaam tegen HBsAg. Dit is bij verreweg de meeste patiënten niet mogelijk. Specifieke therapeutische doelstellingen bij HBeAg-positieve patiënten zijn: HBeAg-seroconversie, HBV DNA reductie, vooruitgang histologie/fibrose, ALAT normalisatie. Histologische vooruitgang wordt getoetst aan de hand van een daling van de Knodell score en vormt de meest significante klinische aanwijzing dat een therapie de progressie van leveraandoening heeft geremd of gekeerd. Histologische vooruitgang wordt bepaald middels onderzoek van leverbiopten en is op dit moment het enige geaccepteerde 'primaire eindpunt'.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Voor de behandeling van chronische hepatitis B zijn (peg)interferon alfa, lamivudine en adefovir geregistreerd. De initiële behandeling bestaat uit (peg)interferon alfa. Indien bij deze patiënten een 'relapse' optreedt, interferon- α niet werkzaam blijkt, niet wordt verdragen of is gecontra-indiceerd, komt gebruik van lamivudine in aanmerking. Als de therapie met interferon- α en lamivudine niet mogelijk is vanwege falen van de therapie of bij intolerantie kan adefovir worden toegepast.

Entecavir zal in de eerste instantie worden vergeleken met lamivudine en adefovir. Ook zal entecavir worden vergeleken met de interferonen.

Er zijn vergelijkende onderzoeken beschikbaar van entecavir met lamivudine. Voor de vergelijking met de interferonen en adefovir zijn geen direct vergelijkende klinische onderzoeken beschikbaar.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line op 3 juli 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: entecavir en baraclude. Er zijn geen aanvullende gegevens gevonden.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van entecavir is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid van entecavir bij chronische hepatitis B werd in drie klinische onderzoeken vergeleken met die van lamivudine. Er werden twee onderzoeken ($n = 1363$) uitgevoerd bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met nucleosideanaloga. Het derde onderzoek ($n=293$) werd uitgevoerd bij lamivudine-refractaire patiënten. De onderzoeken worden beschreven in het Epar. De twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met nucleoside analoga zijn gepubliceerd in de New England Journal of Medicine (zie hieronder).

De behandelduur van de onderzoeken was 52 weken, gevolgd door een vervolgduur van 24 weken. Patiënten met een partiële respons werden dubbelblind doorbehandeld tot 76-96 weken of totdat complete respons werd bereikt. Patiënten met een complete respons konden stoppen met de behandeling en werden daarna nog 24 weken gevolgd.

Het primaire eindpunt is de verbetering van de leverhistologie gedefinieerd als een reductie van ten minste twee punten van de Knodell necro-inflammatie score zonder verslechtering van de Knodell fibrose score 48 weken ten opzichte van baseline. In onderzoek A1463026 was het tweede primaire eindpunt een composiet eindpunt gedefinieerd als het percentage patiënten na 48 weken met niet-detecteerbare HBV DNA en normalisatie van serum ALAT-waarden.

Patiënten die niet eerder zijn behandeld met nucleoside analoga

Onderzoek AI463022 uit het EPAR is gepubliceerd door Chang et al.⁴ Dit onderzoek is dubbelblind, gerandomiseerd uitgevoerd bij HBeAg-positieve patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleoside analoga. Secundaire eindpunten van dit onderzoek waren onder andere een reductie van de HBV DNA waarden in het serum (virale load), afname en seroconversie (met vorming van antilichamen) van HBeAg en normalisatie van de serumspiegels van alanine- aminotransferase (ALAT) waarden.

Onderzoek AI463027 uit het Epar is gepubliceerd door Lai et al.⁵ Dit onderzoek is dubbelblind, gerandomiseerd uitgevoerd bij HBeAg-negatieve patiënten die niet eerder waren behandeld met nucleoside analoga. Secundaire eindpunten van dit onderzoek waren onder andere een reductie van de HBV DNA waarden in het serum en normalisatie van de serumspiegels van ALAT-waarden.

De auteurs Chang et al en Lai et al geven in hun artikel aan dat de data zijn verzameld door de sponsor (Bristol Myers Squibb). Daarnaast heeft de sponsor het verloop van het onderzoek gecontroleerd, de statistische analyse uitgevoerd en het schrijven van het manuscript door de auteurs gecoördineerd.

Tabel 1. Patiënten die niet eerder behandeld zijn met nucleoside analoga

Studie, duur	Geneesmiddel	N	<Uitkomst>	<p-waarde>
Chang et al. ≥ 52 weken	0,5 mg eenmaal per dag entecavir of 100 mg eenmaal per dag lamivudine	715	Histologische verbetering: 72% in de entecavirgroep en 62% in de lamivudinegroep.	0.009
Lai et al ≥ 52 weken	0,5 mg eenmaal per dag entecavir of 100 mg eenmaal per dag lamivudine	648	Histologische verbetering: 70% in de entecavirgroep en 61% in de lamivudinegroep.	P < 0.001

In het onderzoek van Chang et al is een statistisch significante verbetering van de leverhistologie waargenomen (primaire eindpunt). Een significante verbetering ten gunste van entecavir vergeleken met lamivudine is waargenomen voor de secundaire eindpunten niet-detecteerbare virale load, normalisatie van de serum ALAT-waarden en reductie van de virale load ten opzichte van de baselinewaarden. Er was geen significant verschil waargenomen in de HBeAg seroconversie. Daarnaast was het percentage complete virologische respons laag (18% voor zowel entecavir als lamivudine) en niet significant verschillend in de beide behandelarmen. Er is voorsnog geen resistentievorming gerapporteerd bij entecavir gebruik.

In het onderzoek van Lai et al is een significante verbetering van de leverhistologie waargenomen (primaire eindpunt). Een significante verbetering ten gunste van entecavir vergeleken met lamivudine is waargenomen voor de secundaire eindpunten niet-detecteerbare virale load, normalisatie van de serum ALAT-waarden en reductie van de virale load ten opzichte van de baselinewaarden.

In een editorial worden de twee gepubliceerde klinische onderzoeken belicht.⁶ Hoofnagle geeft aan dat het onduidelijk is welke patiënten voor behandeling in aanmerking komen en welke middelen of combinatie van middelen geschikt zijn voor de optimale behandeling. Daarnaast is de optimale behandelduur niet duidelijk. Ook geeft de auteur aan dat er onduidelijkheid bestaat over de parameters die gemeten dienen te worden en de eindpunten die gebruikt dienen te worden om het succes van de behandeling te meten. Na het stoppen van de behandeling treedt vaak een relapse op. Als een antiretrovirale behandeling gestart is, betekent dit vaak een langdurige, zij het niet levenslange, behandeling met deze middelen. Het bijwerkingenprofiel van entecavir is gunstig op de korte termijn, maar nog niet uitgekristalliseerd voor de lange termijn. Hoofnagle geeft aan dat

uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat er kanker is ontwikkeld bij muizen tijdens entecavir toediening. Het resistentiepatroon van entecavir is gunstig. Resistentie is alleen waargenomen bij patiënten die al lamivudine resistentie hebben. Lamivudine kent na vier jaar behandeling een hoog percentage (70-80%) resistentie en ook bij adefovir is na vier jaar behandeling resistentie (15-20%) waargenomen.

Lamivudine- refractaire patiënten

Onderzoek AI463026 is gepubliceerd in het Epar.⁷ Entecavir wordt vergeleken met lamivudine bij patiënten met een gecompenseerde leverziekte. Verder zijn secundaire eindpunten geformuleerd met betrekking tot de histologische respons, de virologische respons, serologische respons, de biochemische respons, gecombineerde eindpunten, aanhoudende respons en HBV resistentie.

Tabel 2. Lamivudine refractaire patiënten

Studie, duur	Geneesmiddel	N	<Uitkomst>	<p-waarde>
AI463026 Ten minste 52 weken	1,0 mg eenmaal per dag entecavir of 100 mg eenmaal per dag lamivudine	286	Primaire eindpunten histologische verbetering: entecavir 55% vs lamivudine 28% Composiet eindpunt: entecavir 55% vs lamivudine 4%	P < 0.0001 P < 0.0001

Entecavir was significant beter dan lamivudine met betrekking tot de primaire eindpunten. De uitkomsten van de secundaire uitpunten waren significant gunstiger voor entecavir vergeleken met lamivudine behalve voor de HBeAg seroconversie. Gedurende het eerste jaar van behandeling zijn bij 18% van de patiënten die niet meer reageerden op lamivudine niet-detecteerbare HBV DNA waarden waargenomen. Dit percentage is toegenomen tot 40% gedurende het tweede jaar van behandeling waarbij bij 85% van de patiënten een normalisatie van de ALAT waarden was waargenomen. Lamivudine-refractaire patiënten kunnen niet meer doorbehandeld worden met lamivudine. Een ander middel dient dan te worden ingezet. Gedurende het eerste jaar van behandeling is bij entecavir resistentie waargenomen bij lamivudine refractaire patiënten.

Discussie:

Entecavir is in klinische onderzoeken vergeleken met lamivudine. Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar waarin entecavir wordt vergeleken met adefovir. Wel staat in het Epar een onderzoek vermeld waarin entecavir wordt vergeleken met adefovir (n=65). Het gaat echter om onvolledige data en een zeer klein cohort. Hierdoor is het moeilijk een goede vergelijking te maken tussen entecavir en adefovir. Een indirecte vergelijking met adefovir is niet goed mogelijk omdat entecavir is vergeleken met de comparator lamivudine terwijl adefovir in het klinisch onderzoeksprogramma was vergeleken met placebo. Zowel bij entecavir als adefovir is een statistisch significante verbetering van de leverhistologie, de virale load en de ALAT normalisatie aangetoond. Adefovir vertoonde een significant hogere HBeAg seroconversie en HBeAg verlies in vergelijking tot placebo. Ten aanzien van de HBeAg seroconversie zijn er echter geen vergelijkende onderzoeken van adefovir met lamivudine. Op grond van een indirecte vergelijking kan vooralsnog niet worden aangenomen dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen entecavir en adefovir.

Conclusie:

Entecavir vertoont een significante verbetering van de leverhistologie in vergelijking tot lamivudine bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met nucleoside analoga en bij patiënten die niet meer reageren op of resistentie hebben tegen lamivudine. Zowel bij HBeAg positieve als negatieve patiënten zijn significant hogere percentages niet-detecteerbare serum HBV DNA waarden, normalisatie van de ALAT-waarden en gemiddelde reductie van serum virale load ten opzichte van baseline waargenomen ten gunste van entecavir. Er was echter geen significant verschil in HBeAg seroconversie tussen entecavir en lamivudine bij HBeAg-positieve patiënten. Daarnaast was het percentage complete virologische respons (secundaire eindpunt) ook laag (18% voor zowel entecavir als lamivudine) en niet significant verschillend in de beide behandelarmen. Bij patiënten die niet meer reageren op of die resistentie hebben tegen lamivudine was het percentage

patiënten na 48 weken met niet-detecteerbare HBV DNA en normalisatie van serum ALAT-waarden significant hoger ten gunste van entecavir.

Entecavir heeft een hogere antivirale activiteit vergeleken met lamivudine. Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken gepubliceerd met adefovir.

4.b. Bijwerkingen

In het onderzoek van Chang et al en Lai et al zijn de meest gerapporteerde bijwerkingen misselijkheid, buikpijn, diarree, hoofdpijn, vermoeidheid, slapeloosheid, koorts, bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, hoest en spierpijn. Er zijn geen significante verschillen waargenomen tussen entecavir en lamivudine met betrekking tot de bijwerkingen. Uit een posthoc analyse is in beide onderzoeken een significant lager percentage verhogingen van de ALAT meer dan tweemaal de baseline waarde en meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarde (ALAT-flare) waargenomen bij entecavir vergeleken met lamivudine.

In het Epar worden enkele bijwerkingen genoemd die speciale aandacht verdienen. Ten eerste de carcinogene bijwerkingen waargenomen bij knaagdieren. Uit de beschikbare klinische gegevens blijkt niet dat het risico significant verhoogd is bij entecavir vergeleken met lamivudine. Effecten op de lange termijn (langer dan de vervolgdur van de klinische onderzoeken) zijn echter nog niet bekend. Entecavir vertoont neurologische bijwerkingen die niet verschiden van lamivudine. Daarnaast wordt in het Epar aangestipt dat bij entecavir gebruik minder ALAT-verhogingen zijn waargenomen vergeleken met lamivudine zowel bij de niet eerder behandelde patiënten als bij patiënten die niet meer reageren op lamivudine. Hoewel er in de 1B-tekst niet voor wordt gewaarschuwd meldt de Epar dat het optreden van lactaatacidose bijzondere aandacht verdient vanwege het klasseneffect van nucleoside analoga.

De interferonen veroorzaken bijwerkingen die de toepasbaarheid van deze middelen kunnen beperken zoals griepachtige verschijnselen, gastro-intestinale klachten en depressie.

Lamivudine kan pancreatitis en perifere neuropathie veroorzaken. Verder zijn gemeld neutropenie, trombocytopenie, anemie en zeer zelden rode cellen aplasie. In zeldzame gevallen zijn lactaatacidose en leversteatose gemeld bij combinatietherapie met nucleosideanaloga bij aidspatiënten.

Na staken van de therapie met adefovir bestaat een kans op exacerbatie van hepatitis. Volgens de 1B-tekst komen de bijwerkingen asthenie en creatinineverhogingen voor met een frequentie van > 10%. Verder zijn gerapporteerd misselijkheid, flatulentie, diarree, dyspepsie, abdominale pijn, hoofdpijn, nierinsufficiëntie en nierfalen met een frequentie van 1-10%.

Conclusie: In klinisch onderzoek zijn geen significante verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen entecavir en lamivudine. Volgens de Emea verdienen enkele bijwerkingen wel speciale aandacht zoals eventuele carcinogene bijwerkingen gerapporteerd in knaagdieren en ALAT-verhogingen. Lange termijn gegevens over de veiligheid van entecavir ontbreken.

4.c. Kwaliteit van leven

Over de kwaliteit van leven zijn geen gegevens bekend

4.d. Ervaring

De ervaring met entecavir is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen het interactiepatroon van lamivudine, adefovir en entecavir. Zowel over de toepassing van adefovir, lamivudine als entecavir tijdens de zwangerschap zijn onvoldoende gegevens bekend en wordt toediening tijdens zwangerschap ontraden.

In het onderzoek van Chang et al is geen virale resistentie waargenomen voor entecavir. In het onderzoek A1463026 uit het Epar is wel resistentie waargenomen voor entecavir bij patiënten met

lamivudine resistentie. Lange termijn gegevens (langer dan 2 jaar) ontbreken echter. Bij interferon alfa is eveneens geen resistentieontwikkeling waargenomen. HBV resistentie voor lamivudine en adefovir is gerapporteerd. Het percentage resistentie neemt toe bij langer durende behandeling met deze middelen. Bij de beoordeling van adefovir was er eveneens gemeld dat er geen resistentieontwikkeling is waargenomen. Daar was tijdens de klinische onderzoeken geen aanleiding voor. Inmiddels is bekend dat de resistentievorming tegen adefovir na vier jaar behandeling kan oplopen tot 20%.

Lamivudine is geregistreerd voor de leeftijd van 3 maanden en ouder en kan dus worden toegepast bij kinderen. Er zijn geen gegevens bekend over de toepassing van adefovir en entecavir bij kinderen. Er zijn meer gegevens gewenst over de toepassing van adefovir en entecavir bij kinderen.

Conclusie: Bij entecavir gebruik is tijdens de klinische onderzoeken geen resistentieontwikkeling waargenomen. Lange termijn gegevens (langer dan twee jaar) ontbreken echter.

4.f. gebruiksgemak

Entecavir wordt eenmaal per dag toegediend. Adefovir en lamivudine worden eveneens eenmaal per dag toegediend. De interferonen dienen subcutaan driemaal per week te worden toegediend. De peginterferonen dienen subcutaan eenmaal per week te worden toegediend.

Conclusie: Het gebruiksgemak van entecavir verschilt niet van het gebruiksgemak van lamivudine en adefovir, maar is gunstiger in vergelijking tot de (peg)interferonen.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
Entecavir	30 stuks 505,11	0,5 mg	505,11
	30 stuks 556,80	1,0 mg	556,80
Lamivudine	3.03 per eenheid	100 mg	91
Adefovir	30 stuks 505,11	10 mg	505
Interferon alfa-2a		2,5-5 milj. IE/m ₂ driemaal per week = ca 20 IE per week (bij een gemiddelde van 1,8 m ² en 3,75 milj IE/dag)	652
Interferon alfa-2b		5-10 milj IE driemaal per week	583-1166
Peginterferon alfa-2a		180 microgram eenmaal per week	894
Peginterferon alfa2-b		0,5 of 1 microgram per kg eenmaal per week = 52,5 microgram per week (bij een gemiddelde Gewicht van 70 kg en 0,75 microgram/week)	370

Conclusie: De kosten van entecavir zijn gelijk aan die van adefovir. Het is zesmaal duurder dan lamivudine en even duur als de laagste dosering van interferon alfa-2b.

5.b. Bijzonderheden

In de Epar wordt tevens aangegeven dat er aanwijzingen zijn dat entecavir toegepast kan worden bij patiënten met een HIV-HBV co-infectie en bij patiënten met een gedecompenseerde leverziekte.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van entecavir

6.a. Claim van de fabrikant

Entecavir heeft volgens de fabrikant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de (peg)interferonen, lamivudine en adefovir. De werkzaamheid van entecavir bij chronische hepatitis B werd in drie klinische onderzoeken vergeleken met die van lamivudine. De vergelijking met adefovir is gebaseerd op een indirecte vergelijking met een studie van adefovir versus placebo en een abstract van een virale kinetiek studie waarin entecavir wordt vergeleken met adefovir. Entecavir zou superieur zijn aan adefovir. Daarnaast meldt de fabrikant dat de resistentie tegen adefovir na 5 jaar behandeling 28% is.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De meerwaarde van entecavir ten opzichte van adefovir is onvoldoende onderbouwd. De meerwaarde ten opzichte van lamivudine is voldoende onderbouwd.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Indien (peg)interferon alfa niet werkzaam blijkt, niet wordt verdragen of is gecontra-indiceerd, komt gebruik van entecavir en adefovir in aanmerking. Entecavir heeft een hogere antivirale activiteit vergeleken met lamivudine. Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken gepubliceerd met adefovir. Op grond van een indirecte vergelijking kan vooralsnog niet worden aangenomen dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen entecavir en adefovir. Gegevens over de optimale behandelduur ontbreken. Lange termijn gegevens over de toepassing van entecavir bij chronische hepatitis B, de bijwerkingen en de resistentie ontbreken eveneens.

8. Literatuur

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 september 2006.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13D20 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

¹ De Boer JE, van Loenen AC, et al. Farmacotherapeutisch Kompas 2006, College voor zorgverzekeringen, Diemen.

² Nationaal Hepatitis Centrum. Brochure/protocol: Hepatitis B. augustus 2005 (zie www.hepatitis.nl)

³ EASL international consensus conference on hepatitis B. Journal of Hepatology 2003; 38: 533-40.

⁴ Chang TT, Gisch RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354:1001-10.

⁵ Lai et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 54:1011-20

⁶ Hoofnagle JH. Hepatitis B-Preventable and now treatable. N Engl J Med 2006; 354:1074-76

⁷ EPAR Baraclude. EMEA 2006