

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
11 januari 2011

Uw kenmerk  
Farma-3405691

Datum  
8 maart 2011

Ons kenmerk  
ZA/2011025600

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
Advisering inzake hepatitis B immunoglobuline (Zutectra®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 11 januari 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over het middel humaan hepatitis B immunoglobuline (Zutectra®). De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het de stukken die als bijlage zijn toegevoegd.

Humaan hepatitis B immunoglobuline (HBIG) is beschikbaar als oplossing voor injectie 500 IE in een voorgevulde spuit voor subcutaan (s.c.) gebruik. Het is geregistreerd voor de preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus (HBV) bij HBV-DNA-negatieve patiënten  $\geq$  6 maanden na levertransplantatie als gevolg van leverfalen veroorzaakt door hepatitis B.

Eén van uw ambtsvoorgangers heeft aangegeven dat alle immunoglobulines in principe in aanmerking komen voor plaatsing op bijlage 1B, indien sprake is van een therapeutisch gelijke waarde of meerwaarde t.o.v. vergelijkbare producten. Dit vanwege het unieke karakter van de markt en producten.

HBIG s.c. heeft bij de geregistreerde indicatie een gelijke therapeutische waarde als de off-label toediening van hepatitis B immunoglobuline intramusculair (HBIG i.m.). De gunstige en ongunstige effecten zijn vergelijkbaar. De geregistreerde toedieningsfrequentie van HBIG s.c. is hoger dan die van HBIG i.m. Het gebruiksgemak van s.c. injecties ten opzichte van de i.m. injecties wordt echter positief beïnvloed doordat HBIG s.c. injecties door de patiënt zelf kunnen worden toegediend.

Er is een vrijstelling verleend voor het verrichten van farmaco-economisch onderzoek. Opname van HBIG s.c. (Zutectra®) op bijlage 1B gaat met meerkosten ten laste van het farmaciebudget gepaard, die geraamd worden op €250.000 per jaar drie jaar na marktintroductie. Mocht het verschil in doseringsfrequentie in de praktijk niet optreden, dan kunnen de meerkosten aanzienlijk lager uitvallen.

Concluderend adviseert CVZ u, rekening houdend met het vigerende beleid ten aanzien van de immunoglobulines, humaan hepatitis B immunoglobuline op te nemen op bijlage 1B. Opname zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

## Farmacotherapeutisch rapport humaan hepatitis B immunoglobuline (Zutectra®) bij de indicatie 'preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus (HBV)'

**Geneesmiddel.** Humaan hepatitis B immunoglobuline (Zutectra®) 500 internationale eenheden (IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor subcutaan (s.c.) gebruik.

**Geregistreerde indicatie.** "Preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus (HBV) bij HBV-DNA-negatieve patiënten  $\geq 6$  maanden na levertransplantatie bij door hepatitis B veroorzaakt leverfalen."

**Dosering.** Bij HBV-DNA negatieve volwassenen  $\geq 6$  maanden na de levertransplantatie met lichaamsgewicht  $< 75$  kg: 500 IE (1 ml) s.c./week en bij patiënten met lichaamsgewicht  $\geq 75$  kg: 1.000 IE (2 keer 1 ml) s.c./week. Om een anti-HBsAg-serumspiegel van  $> 100$  IE/l te behouden, kan de humaan hepatitis B immunoglobuline dosis tot 1.000 IE/week worden aangepast.

Voorafgaand aan de start van de subcutane behandeling met humaan hepatitis B immunoglobuline dienen de anti-hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg)-serumspiegels met voldoende intraveneus (i.v.) hepatitis B immunoglobuline tot een concentratie van tenminste 300-500 IE/l te zijn gestabiliseerd.

**Werkingsmechanisme.** Specifiek immuniserende werking tegen hepatitis B-virus. De antilichamen zullen het hepatitis B-virus neutraliseren, waardoor het niet meer kan binden aan de levercel. Vervolgens zal verdere eliminatie plaatsvinden en wordt herinfectie met het hepatitis B-virus voorkomen.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** De geobserveerde farmacokinetische parameters van HBIG s.c. kwamen overeen met de waardes zoals die gerapporteerd zijn voor HBIG producten. Daarnaast bleven de anti-HBsAg spiegels met het wekelijks toedienen van HBIG s.c. (500 - 1.000 IE) boven de streefwaarde die veilig wordt geacht voor de bescherming tegen herinfectie met het hepatitis-B virus (100 IE/l). Met HBIG intramusculair (i.m.) kunnen eveneens de serumspiegels boven deze streefwaarde worden gehouden.

**Ongunstige effecten.** De ongunstige effecten van HBIG s.c. zijn vergelijkbaar met die van HBIG i.m. Mogelijk treedt bij de s.c. toedieningsvorm minder pijn en hematoomvorming op de injectieplaats op dan bij de i.m. toedieningsvorm. Door het kleine aantal patiënten dat HBIG s.c. kreeg, kunnen er geen conclusies worden getrokken over zeldzame, maar ernstige bijwerkingen die kunnen optreden.

**Ervaring.** HBIG i.m. (HepBQuin®) is sinds 1997 op de markt, maar is niet geregistreerd voor deze indicatie en wordt gegeven aan een klein aantal patiënten ter preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus na een levertransplantatie. De ervaring met het gebruik van HBIG s.c. is beperkt.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van HBIG s.c. is mogelijk minder breed dan van HBIG i.m., aangezien de behandeling met HBIG s.c. pas 6 maanden na de levertransplantatie kan worden gestart.

**Gebruiksgemak.** In de 1 B tekst staat dat HBIG s.c. elke week toegediend moet worden terwijl in de behandelprotocollen staat dat HBIG i.m. een keer per 4 weken moet worden toegediend. Mogelijk kan in de dagelijkse praktijk HBIG s.c. worden gedoseerd op basis van de anti-HBsAg spiegels en in een vergelijkbare doseringsfrequentie als HBIG i.m. Echter het effect van een lagere toedieningsfrequentie is nog niet getest. Aangezien patiënten zelf de HBIG s.c. injectie kunnen toedienen is deze toedieningsvorm minder belastend voor artsen/verpleegkundigen dan de HBIG i.m. toediening.

**Eindconclusie.** De gunstige en ongunstige effecten van HBIG s.c. en off-label toepassing van HBIG i.m. zijn vergelijkbaar. De geregistreerde toedieningsfrequentie van HBIG s.c. is hoger dan die van HBIG i.m. Het gebruiksgemak van s.c. injecties t.o.v. i.m. injecties wordt echter positief beïnvloed doordat HBIG s.c. injecties door de patiënt zelf kunnen worden toegediend.

Bij de preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus bij HBV-DNA-negatieve patiënten  $\geq$  6 maanden na levertransplantatie bij door hepatitis B veroorzaakt leverfalen heeft HBIG s.c. een gelijke therapeutische waarde als HBIG i.m.

## 1. Aandoening

**Ontstaanswijze.** Hepatitis B is een virusinfectie van de lever. Naar schatting is ongeveer 0,2% van de Nederlandse bevolking chronische drager van het virus.<sup>1</sup> Chronische hepatitis B-virusinfectie wordt gedefinieerd als ‘seropositiviteit voor hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) gedurende een periode van meer dan zes maanden’.<sup>2</sup> Per jaar ontwikkelt gemiddeld 6% van de patiënten geïnfecteerd met het chronische hepatitis B-virus cirrose, met een vijfjaars cumulatieve incidentie van 20%.<sup>3</sup> Cirrose verhoogt het risico op het ontwikkelen van een hepatocellulair carcinoom.<sup>4</sup> De incidentie van hepatocellulair carcinoom bij patiënten geïnfecteerd met het chronische hepatitis B-virus ligt rond de 2-3% per jaar.<sup>4</sup> Bij gedecompenseerde cirrose en hepatocellulair carcinoom kan een levertransplantatie nodig zijn.<sup>5</sup> Gedecompenseerde leverziekte treedt jaarlijks op bij ~3% van de patiënten met cirrose.<sup>6</sup> Herinfectie met het hepatitis B-virus na een levertransplantatie kan optreden als bij de patiënt hepatitis B-virus is achtergebleven in extrahepatische ruimtes en het virus zich na de transplantatie repliceert. Als een HBsAg-positieve patiënt niet wordt behandeld, is het risico op een herinfectie met het hepatitis B-virus na 3 jaar 50%.

**Symptomen.** Er zijn geen specifieke klachten die duiden op een herinfectie met het hepatitis B-virus. Een herinfectie wordt vaak ontdekt tijdens de strikte monitoring van HBsAg en/of anti-HBsAg die plaatsvindt na levertransplantatie bij het door hepatitis B-virus veroorzaakt leverfalen.<sup>7</sup>

**Prevalentie/incidentie.** Het aantal nieuwe patiënten per jaar dat na een levertransplantatie een onderhoudsbehandeling met immunoglobulinen krijgt ter preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus wordt geschat op ongeveer 10 patiënten (incidentie ~1:1.100.000).<sup>8</sup> De prevalentie wordt geschat op ongeveer 40 patiënten per jaar (prevalentie ~1:415.000).<sup>7</sup>

**Ernst.** Herinfectie met het hepatitis B-virus leidt meestal tot ernstige hepatitis en transplantaatverlies binnen vijf jaar na transplantatie.<sup>9</sup> Bij HBV-DNA-negatieve en HBV-DNA-positieve patiënten overleed 27% van de patiënten met een herinfectie binnen een jaar en 46% binnen drie jaar.<sup>10</sup>

**Behandeling.** In Nederland worden in drie ziekenhuizen levertransplantaties uitgevoerd, namelijk in het Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) en Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). De drie levertransplantatiecentra maken gebruik van hun eigen behandelprotocol voor de preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus (zie schema van de drie posttransplantatie behandelprotocollen in tabel 1).

**Tabel 1. Posttransplantatie behandelprotocollen<sup>7</sup>**

Centra	Behandeling	dag 1 tot 7	dag 8 tot maand 3	maand 3 tot maand 6	maand 6 tot maand 9	maand 9 tot maand 12	> maand 12
Erasmus MC	HBIG IV						
	HBIG IM						
	virusremmer						
UMCG	HBIG IV						
	HBIG IM						
	virusremmer						
LUMC	HBIG IV						
	HBIG IM					*	
	virusremmer						

In grijs zijn de behandelperiode aangegeven

i.m. = intramusculair; i.v. = intraveneus; HBIG = hepatitis B immunoglobuline

\* Gedurende tenminste 6 maanden HBIG IM

In het ziekenhuis wordt gestart met intraveneuze (i.v.) toediening van humaan hepatitis B immunoglobuline (HBIG). Deze behandeling wordt na een bepaalde tijd omgezet naar HBIG intramusculair (i.m.; 500 IE per 4 weken).<sup>7</sup> Een patiënt wordt voor tenminste 6 maanden met HBIG i.m. behandeld, maar de totale behandelduur is afhankelijk van de behandelend arts en respons van de patiënt op de behandeling. Gedurende de gehele behandelperiode wordt een patiënt continu behandeld met orale virusremmers. De behandelprotocollen verschillen m.b.t. de start en duur van het HBIG i.m. en duur en type virusremmer (DNA polymerase remmer [Erasmus MC], lamivudine [UMCG] of lamivudine+adefovir [LUMC]).<sup>7</sup>

Het doel van de behandeling is het verlagen van risico op herinfecties met het hepatitis B-virus en het verhogen van de overlevingskans na een levertransplantatie. Als HBsAg-positieve patiënten niet behandeld worden, is het risico op een herinfectie met het hepatitis B-virus na 3 jaar 50% en het risico om te overlijden binnen 3 jaar 46%.<sup>10</sup> Het risico op een herinfectie na 3 jaar was het hoogste

bij HBV-positieve patiënten (83% ± 6) en het laagst bij HBV- en HBeAg-negatieve patiënten (58% ± 7).

In 1987 werd aangetoond dat als gedurende minimaal 6 maanden na de levertransplantatie de anti-HBsAg spiegels boven de 100 IE/l blijven het risico op herinfecties met het hepatitis B-virus wordt verlaagd. In een vervolgonderzoek werd aangetoond dat het risico op herinfecties daalde van 75% naar 36% als patiënten gedurende > 6 maanden werden behandeld met immunoglobuline op basis van een vast doseringsschema of op geleide van de serum anti-HBsAg spiegels.<sup>10</sup> Bijna alle patiënten met een herinfectie kreeg de herinfectie binnen de eerste drie jaar na de levertransplantatie. Bij behandeling met HBIG en een orale virusremmer gedurende 5 jaar was het risico op herinfecties nog lager, namelijk ≤ 9%.<sup>11,12,13,14</sup>

## 2. Beoordelingsmethode

### 2a Keuze vergelijkende behandeling

Voor de plaatsbepaling van HBIG subcutaan (s.c.) is geen standaardtherapie beschikbaar voor de vergelijking, omdat er geen richtlijn is voor de preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus na een levertransplantatie. In de drie Nederlandse behandelprotocollen (zie tabel 1) staat beschreven dat ter preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus de volgende gebruikelijke therapie gegeven wordt: HBIG i.v., (off-label) HBIG intramusculair (i.m.) en virusremmers.

HBIG s.c. (Zutectra®) mag pas 6 maanden na de levertransplantatie gegeven worden als de anti-HBsAg-spiegels gestabiliseerd zijn tot een concentratie tussen de 300-500 IE/l door toediening van HBIG i.v. (SmPC tekst). HBIG s.c. kan als alternatief gepositioneerd worden voor het off-label gebruik van HBIG i.m. (HepBQuin®), dat eveneens na HBIG i.v. wordt gegeven.<sup>7</sup> Aangezien er geen onderzoek met HepBQuin® is gepubliceerd, is HBIG s.c. (Zutectra®) vergeleken met HBIG i.m. toedieningen van andere producenten die niet in Nederland zijn geregistreerd.

### 2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 15 december 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: Zutectra, HepBQuin, Nabi, BayHep B, intramuscular or subcutaneous, HBIG.

Er werden twee relevante klinische studies gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 2-4 geven weer welke van de gevonden studies en overige bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten Aan-tal kenmerken</i>	<i>interventie</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>Kans op bias</i>
Thürmann, 2006 <sup>15</sup>	Fase I, open label trial (B)	30 Gezonde vrijwilligers	Eenmalige dosis Zutectra® s.c. of Zutectra® i.m.	71 dagen	Farmacokinetiek en tolereerbaarheid	
EPAR (#958), 2009 <sup>16</sup>	Fase III, open label, prospectieve trial (C)	23 HB geïnfecteerde na levertransplantatie	500 of 1.000 IE Zutectra® s.c. per week	18 tot 24 weken	Anti-HBsAg > 100 IE/l En herinfectie met HBV	
Partovi, 2001 <sup>17</sup>	Open label studie (C)	6 HB geïnfecteerde na levertransplantatie	Eenmalige dosis Nabi® i.m. of BayHep B® i.m.	Onbekend	Farmacokinetiek	Follow-up stopte als HBsAg spiegel < 100 IE/l; patiënten werden ook behandeld met virusremmer
Hooman, 2008 <sup>18</sup>	Fase III, open label,	24 HB geïnfecteerde na	Eenmalige dosis HBIG	48 weken (24 weken	Farmacokinetiek, anti-HBsAg	Patiënten werden ook

	crossover trial (B)		levertransplantatie	Behring® i.m. of Hepatect CP® i.v. elke 6 weken	i.v. en 24 weken i.m.)	spiegels en herinfectie met HBV	behandeld met virusremmer
Angus, 2008 <sup>19</sup>	Fase III, open label, prospectieve trial (C)	18	HB geïnfecteerde na levertransplantatie	400 of 800 IE HBIG CSL Bioplasma® i.m. per maand	48 weken	anti-HBsAg spiegels en herinfectie met HBV	Patiënten werden ook behandeld met lamivudine

HB = hepatitis B; HBV = hepatitis B-virus; IE = internationale eenheid; i.m. = intramusculair; i.v. = intraveneus; s.c. = subcutaan

### Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Burbach, 1997 <sup>20</sup>	Alleen 6 van de 12 patiënten gaven toestemming voor de intramusculaire injectie; data alleen weergegeven in een figuur
Gane, 2007 <sup>21</sup>	In deze retrospectieve studie is niet beschreven hoe de onderzoekers aan hun data zijn gekomen en hoe compleet de data waren

### Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Assessment report for Zutectra® <sup>16</sup>	EMA, Londen
1B-tekst Zutectra <sup>22</sup>	EMA, Londen
1B-tekst HepBQuin <sup>23</sup>	CBG, Den Haag

## 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van HBIG s.c. (Zutectra®) is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### 3a Gunstige effecten

**Uitkomstmaten** Er is geen specifieke EMA richtlijn gepubliceerd die beschrijft welke klinische gegevens verzameld moeten worden bij onderzoeken met HBIG. In een concept paper staat beschreven dat voor specifieke immunoglobulinen (inclusief HBIG) farmacokinetische data nodig zijn die de verwachte kenmerken van een immunoglobuline laat zien.<sup>24</sup> De volgende farmacokinetische parameters zijn o.a. van belang: de plasmaconcentratie curve, oppervlakte onder de curve (AUC), halfwaardetijd ( $T_{1/2}$ ), distributie volume,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  en eliminatieconstante.<sup>25</sup>

Verder zijn extra data nodig die aantonen dat het doel van de behandeling wordt bereikt, namelijk het verlagen van risico op herinfecties met het hepatitis B-virus voor HBIG. Voor HBIG zijn daarbij de volgende data nodig: anti-HBsAg spiegels > 100 IE/l (streefwaarde voor adequate bescherming) en het aantal herinfecties.<sup>24</sup>

### Tabel 5. Farmacokinetische eigenschappen van HBIG in klinische studies, na 1 injectie<sup>17,15</sup> of na 4 injecties<sup>18</sup>

	<i>studie Thürmann<sup>15</sup></i>	<i>studie Thürmann<sup>15</sup></i>	<i>studie Partovi<sup>17</sup></i>	<i>studie Hooman<sup>18</sup></i>
	<i>Zutectra® s.c.</i>	<i>Zutectra® i.m.</i>	<i>Nabi® of BayHep B® i.m.</i>	<i>HBIG Behring® i.m.</i>
	<i>1560-3000 IE (n = 15)<sup>a</sup></i>	<i>1560-3000 IE (n = 15)<sup>a</sup></i>	<i>1560-2170 IE (n = 6)<sup>b</sup></i>	<i>2000 IE<sup>c</sup> (n = 22)<sup>b</sup></i>
	<i>Gemiddelde ± SD</i>	<i>Gemiddelde ± SD</i>	<i>Gemiddelde ± SD</i>	<i>Gemiddelde ± SD</i>
$C_{max}$ [IE/ml]	0,35 ± 0,06	0,39 ± 0,03	0,27 <sup>a</sup>	Geen data
$T_{max}$ [dagen]	4,6 ± 1,9	3,9 ± 1,8	10,5 ± 6,7	Geen data
$T_{1/2}$ [dagen]	23,7 ± 3,3	22,9 ± 3,6	19,6 ± 3,5	25,5 ± 6,0
AUC (0-t) [IE*dag/ml]	13,6 ± 2,9	14,6 ± 2,5	11,4 ± 5,8	9,0 ± 3,9
Klaring [ml/min]	0,11 ± 0,03	0,11 ± 0,03	Geen data	Geen data

AUC = de oppervlakte onder de curve; IE = internationale eenheid; SD = standaarddeviatie

<sup>a</sup> Gezonde vrijwilligers

<sup>b</sup> HB geïnfecteerde na een levertransplantatie; continu behandeld met virusremmer

<sup>c</sup> Vier keer werd elke 6 weken HBIG i.m. toegediend

<sup>d</sup> Deze concentratie is het verschil tussen de baseline spiegel en de Cmax na toediening HBIG IM

**Tabel 6. Gunstige effecten van HBIG in fase III onderzoek bij HB geïnficeerden na een levertransplantatie, na 24<sup>18,16</sup> en 48<sup>19</sup> weken behandeling**

	<i>studie EPAR (#958)<sup>16</sup></i>	<i>studie Hooman<sup>18</sup></i>	<i>studie Angus<sup>19</sup></i>
	<i>Zutectra® s.c. 500 of 1.000 IE elke week (n = 23)</i>	<i>HBIG Behring® i.m. 2.000 IE elke 6 weken (n = 22)</i>	<i>HBIG CSL Bioplasma® i.m. 400 of 800 IE per maand (n = 18)</i>
Anti-HBsAg spiegel (IE/l)	350-400 <sup>a</sup> (range: ~200-600)		~50 <sup>b</sup>
Week 2 (mediaan (range))		461 (179-833)	
Week 4 (mediaan (range))		269 (91-618)	
Week 6 (mediaan (range))		187 (60-485)	
Aantal herinfecties (%)	0 (95% BI: 0-14,8) <sup>a</sup> 0 (95% BI: 0-20,6) <sup>b</sup>	0	0

<sup>a</sup> Gemiddelde

<sup>b</sup> Mediaan

<sup>c</sup> Na 18 weken (N=23)

<sup>d</sup> Na 24 weken (N=16)

**Evidentie.** De geobserveerde farmacokinetische parameters van HBIG s.c. kwamen overeen met de waarden die gerapporteerd zijn voor HBIG producten.<sup>16</sup> De T<sub>max</sub> (2 - 4 dagen<sup>23</sup>) en T<sub>½</sub> (21 dagen<sup>23</sup>) van HepBQuin® (500 IE) komen overeen met de gevonden waarden bij HBIG s.c. Verder lijken er geen grote verschillen te zijn tussen de farmacokinetische parameters van HepBQuin® en de andere HBIG i.m. toedieningsvormen. Daarom kan HBIG s.c. vergeleken worden met HBIG i.m. toedieningen van andere producenten die niet in Nederland zijn geregistreerd.

In studie #958<sup>16</sup> werden 30 patiënten geïnculdeerd die minstens 3 maanden geleden een levertransplantatie hadden ondergaan en een baseline anti-HBsAg spiegel hadden van  $\geq 300$  IE/l - 500 IE/l. Patiënten kregen elke week 500 IE HBIG s.c. of i.m. toegediend. Nadat 7 patiënten geïnculdeerd waren, werd de studie stopgezet. De volgende wijzigingen werden in het studieprotocol aangebracht: 1) de i.m.-arm werd gestopt, omdat deze vorm van toediening als te pijnlijk werd ervaren; 2) een extra nanofiltratie stap werd toegevoegd aan het productieproces van de s.c. injectie; 3) de s.c. dosis werd verhoogd van 500 IE naar 1.000 IE voor patiënten die 75 kilo of meer wogen, omdat de verwachting was dat bij deze subgroep de anti-HBsAg spiegels niet boven de 100 IE/l zouden blijven. Toen de trial werd stopgezet, hadden geen van de 7 patiënten een anti-HBsAg spiegel  $\leq 100$  IE/l. De trial is vervolgens voortgezet als een eenarmige trial met de s.c. toedieningsvorm. Door de veranderingen in het studieprotocol werden de eerste 7 patiënten geëxcludeerd van de ITT analyse. De gemiddelde leeftijd van de overige 23 patiënten was 51 jaar (range: 29-72) en het gemiddelde gewicht van de 23 patiënten was 75 kg (range: 51-105). Het gemiddelde aantal jaren tussen de levertransplantatie en de eerste dosis HBIG s.c. was 5,1 jaar (range: 0,5-10,7). Achttien van de 23 patiënten gebruikte gelijktijdig een virusremmer. Bij geen van de patiënten kwam de anti-HBsAg spiegel  $\leq 100$  IE/l (zie tabel 6) en na 18 en 24 weken hadden geen (0%) van de patiënten een herinfectie. Na 18 weken behandeling kan met 95% zekerheid een percentage van het aantal herinfecties boven de 14,8% worden uitgesloten.

In de cross-over studie van Hooman *et al.*<sup>18</sup> werden 24 patiënten die een levertransplantatie hadden ondergaan geïnculdeerd. Twee patiënten werden geëxcludeerd van de analyse. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was  $46 \pm 13$  jaar en het gemiddelde aantal jaren tussen de transplantatie en de eerste dosis HBIG was 3,5 jaar (range: 1,1-10,3). Iedere patiënt kreeg elke 6 weken ( $\pm 2$  dagen) één injectie HBIG Behring® i.m. of één dosis HBIG Hepatect CP® i.v. Patiënten werden gelijktijdig behandeld met virusremmers. Na 24 weken werd er gewisseld van i.m. naar i.v. toediening en visa versa. Bij de start van de studie waren alle patiënten HBV-DNA negatief en was de gemiddelde baseline anti-HBsAg spiegel 202 IE/l (range: 107 en 342). Twee weken na de dosis HBIG i.m. was de mediane anti-HBsAg spiegel 461 IE/l en hadden geen van de patiënten anti-HBsAg spiegel  $\leq 100$  IE/l. Na 4 weken was er ten minste één patiënt met een anti-HBsAg spiegel  $\leq 100$  IE/l. Na 6 weken was de gemiddelde anti-HBsAg spiegel (187 IE/l) lager dan de gemiddelde baseline spiegel (202 IE/l). Tussen de i.m. en i.v. toedieningsvorm waren er geen significante verschillen m.b.t. de anti-HBsAg spiegels. Na 24 weken was het aantal herinfecties 0%.

In de studie van Angus *et al.*<sup>19</sup> kregen 18 patiënten gedurende 48 weken elke maand een dosis HBIG i.m. (400 of 800 IE). Patiënten werden gelijktijdig met een virusremmer behandeld. De



gemiddelde leeftijd van de patiënten was 55 jaar (range: 26-67) en de mediaan van het aantal jaren tussen de levertransplantatie en de eerste dosis HBIG i.m. was 4,4 jaar (range: 1,1-6,3). De mediane HBsAg spiegel was tijdens de 48 weken ~50 IE/l en geen (0%) van de patiënten had een herinfectie met het hepatitis B-virus (zie tabel 6).

**Discussie.** Er lijken geen grote verschillen te zijn tussen de farmacokinetische parameters van HepBQuin® en de HBIG i.m. producten van andere producenten, al waren er grote verschillen in het aantal eenheden HBIG dat gegeven werd.

De gemiddelde Cmax was lager in de studie van *Partovi et al.*<sup>17</sup> dan in de studie van *Thürmann et al.*<sup>15</sup> Dit verschil is mogelijk veroorzaakt doordat de consumptie van antilichamen hoger kan zijn bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan.<sup>16</sup> Ondanks de verschillen in baseline kenmerken en doseringen tussen de studies lijken er tussen de HBIG s.c. en i.m. toedieningsvorm geen grote verschillen te zijn m.b.t. de overige farmacokinetische parameters (Tmax, T ½ en AUC).

Er zijn geen dosis respons studies uitgevoerd met HBIG s.c. De EMA achtte dit ook niet nodig, omdat men verwacht dat de dosering op geleide van anti-HBsAg spiegels zou gaan.<sup>16</sup>

De wekelijkse toediening van 500 of 1.000 IE HBIG s.c. bij patiënten met een baseline anti-HBsAg spiegel van ≥ 300 IE/l – 500 was voldoende om de anti-HBsAg spiegels boven de 100 IE/l te houden.<sup>16</sup> In de studie van *Hooman et al.*<sup>18</sup> waren 2 weken na de toediening van 2.000 IE HBIG i.m. alle anti-HBsAg spiegels boven de 100 IE/l, maar 4 weken na de toediening was in ieder geval bij 1 patiënt de anti-HBsAg spiegel onder de 100 IE/l. Er zijn grote verschillen tussen deze twee studies, namelijk de hoogte van de baseline anti-HBsAg spiegel (300-500 IE/l versus 107-342 IE/l), het aantal eenheden per injectie (500-1.000 IE versus 2.000 IE) en de toedieningsfrequentie (1 maal per week versus 1 maal per 4 weken). Als in de studie van *Hooman et al.* alle patiënten een baseline anti-HBsAg spiegel tussen de 300 - 500 IE/l hadden gehad, zou waarschijnlijk 4 weken na de toediening van 2.000 IE HBIG i.m. alle anti-HBsAg spiegels boven de 100 IE/l zijn gebleven.

In studie #958 en in de studie van *Hooman et al.*<sup>18</sup> waren na de toediening van HBIG s.c. en HBIG i.m. de anti-HBsAg spiegels boven de 100 IE/l en verwacht wordt dat dit adequate bescherming ter preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus geeft. Echter beide studies hadden niet genoeg power om het risico op herinfecties te evalueren, aangezien te weinig patiënten werden geïncludeerd, er een te korte follow-up was en DNA-negatieve patiënten werden geïncludeerd die een heel laag risico op herinfecties hadden, omdat er gemiddeld > 3 jaar zat tussen de start van de studie en de levertransplantatie.<sup>16</sup> Dit zou ook verklaren waarom in de studie van *Angus et al.*<sup>19</sup> het percentage herinfecties 0% was, terwijl de mediane anti-HBsAg spiegel ~50 IE/l was.

**Conclusie.** De geobserveerde farmacokinetische parameters van HBIG s.c. kwamen overeen met de waarden zoals die gerapporteerd zijn voor HBIG producten. Daarnaast bleven de anti-HBsAg spiegels met het wekelijks toedienen van HBIG s.c. (500 - 1.000 IE) boven de streefwaarde die veilig wordt geacht voor de bescherming tegen herinfectie met het hepatitis-B virus (100 IE/l). Met HBIG i.m. kunnen eveneens de serumspiegels boven deze streefwaarde worden gehouden.

### 3b Ongunstige effecten

**Tabel 7. Bijwerkingen van HBIG s.c. en vergeleken behandelingen**

	HBIG s.c. (Zutectra®) <sup>22</sup>	HBIG i.m. (HepBQuin®)
meest frequent	pijn urticaria hematoom	pijn urticaria hematoom
ernstig	anafylactische shock (zeldzaam)	anafylactische shock (zeldzaam)

**Evidentie.** In de studie van *Thürmann et al.*<sup>15</sup> werden 57 bijwerkingen (28 bij s.c. en 29 bij de i.m. toediening) gerapporteerd. Drieënveertig bijwerkingen (75%; 23 bij s.c. en 20 bij de i.m. toediening) werden door de onderzoeker geclassificeerd als niet gerelateerd aan de medicatie en 3 (5%) als onwaarschijnlijk gerelateerd aan de medicatie.<sup>16</sup> Twee bijwerken werden geclassificeerd als mogelijk gerelateerd (1 bij s.c. en 1 bij de i.m. toediening) en negen als gerelateerd (4 bij s.c. en 5 bij de i.m. toediening).<sup>16</sup> De volgende mogelijke en waarschijnlijke bijwerkingen werden gerapporteerd bij de s.c. toediening: gevoeligheid op de injectieplaats (4 patiënten) en vermoeidheid (1 patiënt). Alle gerapporteerde bijwerkingen werden geclassificeerd als mild.

In studie #958<sup>16</sup> werden 135 bijwerkingen gerapporteerd. Vierentwintig bijwerkingen (18%) werden door de onderzoeker geassocieerd met de medicatie en 101 (75%) als onwaarschijnlijk gerelateerd aan de medicatie.<sup>16</sup> Zeven bijwerkingen werden geassocieerd met de medicatie en één als waarschijnlijk gerelateerd.<sup>16</sup> De volgende mogelijke en waarschijnlijke gerelateerde bijwerkingen werden gerapporteerd: hoofdpijn (3 patiënten), vermoeidheid (1 patiënt), pijn in de bovenbuik (1 patiënt), hematoom (1 patiënt), gevoeligheid op de injectieplaats (2 patiënten). Alle gerapporteerde bijwerkingen werden geassocieerd met de medicatie als mild tot matig.

Bij immunoglobulinen kunnen soms bijwerkingen optreden zoals koude rillingen, hoofdpijn, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, lage bloeddruk en middelmatige pijn in de onderrug. In zeldzame gevallen kan toediening een plotselinge daling van de bloeddruk veroorzaken en in geïsoleerde gevallen een anafylactische shock, zelfs als een patiënt bij eerdere toedieningen niet overgevoelig was.<sup>22</sup>

**Discussie.** In de 1B-tekst van HepBQuin<sup>®</sup> wordt niet de frequentie van alle bijwerkingen vermeld.<sup>23</sup> Bijvoorbeeld bij pijn, hematoom en urticaria, vermoedelijk de meest frequente bijwerking, staan de frequenties niet vermeld.

De HBIG i.m. toedieningsvorm in studie #958<sup>16</sup> werd stopgezet, omdat deze vorm van toediening als te pijnlijk werd ervaren. In een andere studie rapporteerden patiënten meer pijn en meer/ergere hematoomvorming op de injectieplaats bij HBIG i.m. injecties dan bij HBIG s.c. injecties.<sup>26</sup>

**Conclusie.** De ongunstige effecten van HBIG s.c. zijn vergelijkbaar met die van HBIG i.m. Mogelijk treedt bij de s.c. toedieningsvorm minder pijn en hematoomvorming op de injectieplaats op dan bij de i.m. toedieningsvorm. Door het kleine aantal patiënten dat HBIG s.c. kreeg, kunnen er geen conclusies worden getrokken over zeldzame, maar ernstige bijwerkingen die kunnen optreden.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 8. Ervaring met HBIG s.c. (Zutectra<sup>®</sup>) en vergeleken behandeling\***

	HBIG s.c.	HBIG i.m.
<i>bepikt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		X

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

HBIG i.m. (HepBQuin<sup>®</sup>) is sinds 1997 op de markt, maar is niet geregistreerd voor deze indicatie en wordt daarbij gegeven aan een klein aantal patiënten ter preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus na een levertransplantatie.

**Conclusie.** HBIG i.m. (HepBQuin<sup>®</sup>) is sinds 1997 op de markt, maar is niet geregistreerd voor deze indicatie en wordt gegeven aan een klein aantal patiënten ter preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus na een levertransplantatie. De ervaring met het gebruik van HBIG s.c. is beperkt.

### 3c2 Toepasbaarheid

**Contra-indicaties:** Zutectra<sup>®</sup> en HepBQuin<sup>®</sup> mogen niet intraveneus worden toegediend.

**Specifieke groepen:** Zutectra<sup>®</sup> mag alleen bij volwassenen worden gebruikt. HepBQuin<sup>®</sup> mag ook bij kinderen worden gebruikt.

**Interacties:** De immunrespons op bepaalde vaccins met verzwakt levend virus, met name mazelen-, bof-, varicella- of rubellavaccin, kan door immunoglobuline worden verzwakt. Na toediening van een dergelijk vaccin dient binnen 3–4 weken geen humaan immunoglobuline te worden toegediend; indien dat toch noodzakelijk is na drie maanden revaccineren. Na toediening van hepatitis B-immunoglobuline dient vaccinatie met verzwakt levend vaccin tot ten minste drie maanden daarna te worden uitgesteld.

*Overig:* Bij patiënten met een ernstige trombocytopenie of een hemorrhagische diathese kan worden overwogen om alleen HBIG subcutaan toe te dienen.<sup>23</sup>

**Discussie.** De indicatie voor Zutectra® is gelimiteerd tot HBV-DNA-negatieve patiënten  $\geq$  6 maanden na levertransplantatie. Op dit moment starten twee van de drie Nederlandse levertransplantatiecentra al eerder met de behandeling met HepBQuin®, namelijk 3 weken en 3 maanden na de levertransplantatie.

**Conclusie.** De toepasbaarheid van HBIG s.c. is mogelijk minder breed dan van HBIG i.m., aangezien de behandeling met HBIG s.c. pas 6 maanden na de levertransplantatie kan worden gestart.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 9. Gebruiksgemak van HBIG s.c. en vergeleken behandeling**

	<i>HBIG s.c.</i>	<i>HBIG i.m.</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	subcutane injectie	intramusculaire injectie	andere toedieningswijze
toedieningsfrequentie	1 keer per week <sup>22</sup> ; mogelijk minder	1 keer per 4 weken <sup>7</sup>	mogelijk meer injecties HBIG SC

Uit de data van studie #958<sup>16</sup> bleek dat patiënten zelf de injecties konden toedienen. Na 22 dagen konden meer dan 50% van de patiënten zichzelf injecteren en na 64 dagen meer dan 75%.<sup>16</sup>

De gemiddelde anti-HBsAg spiegel lag tussen de 350 en 400 IE/l bij de wekelijkse toedieningsfrequentie van 500 – 1.000 IE HBIG s.c. Er is geen dosis respons studie uitgevoerd. Volgens de 1B tekst kan HBIG s.c. gedoseerd worden op basis van de anti-HBsAg spiegels. Mogelijk kan met een lagere toedieningsfrequentie de HBsAg-spiegel ook boven de streefwaarde van 100 IE/l blijven, maar dit is nog niet getest.

**Conclusie.** In de 1B tekst staat dat HBIG s.c. elke week toegediend moet worden terwijl in de behandelprotocollen staat dat HBIG i.m. een keer per 4 weken moet worden toegediend. Mogelijk kan in de dagelijkse praktijk HBIG s.c. worden gedoseerd op basis van de anti-HBsAg spiegels en in een vergelijkbare doseringsfrequentie als HBIG i.m. Echter het effect van een lagere toedieningsfrequentie is nog niet getest. Aangezien patiënten zelf de HBIG s.c. injectie kunnen toedienen is deze toedieningsvorm minder belastend voor artsen/verpleegkundigen dan de HBIG i.m. toediening.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

De gunstige en ongunstige effecten van HBIG s.c. en off-label toepassing van HBIG i.m. zijn vergelijkbaar. De geregistreerde toedieningsfrequentie van HBIG s.c. is hoger dan die van HBIG i.m. Het gebruiksgemak van s.c. injecties t.o.v. i.m. injecties wordt echter positief beïnvloed doordat HBIG s.c. injecties door de patiënt zelf kunnen worden toegediend.

Bij de preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus bij HBV-DNA-negatieve patiënten  $\geq$  6 maanden na levertransplantatie bij door hepatitis B veroorzaakt leverfalen heeft HBIG s.c. een gelijke therapeutische waarde als HBIG i.m.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

### 4a Claim van de fabrikant

“Zutectra® heeft een therapeutische waarde die minstens gelijk is en mogelijk groter is dan die van HepBQuin®. Voor patiënten die problemen ondervinden bij de toepassing van HepBQuin® is Zutectra® een alternatief, evenals voor nieuwe levertransplantatiepatiënten die preventief moeten worden behandeld om herinfectie met het hepatitis B-virus te voorkomen.

Zutectra® is een geregistreerd alternatief voor het off-label toegepaste HepBQuin®. De subcutane toediening blijkt een vergelijkbare kinetiek te hebben als de intramusculaire toepassing. Zutectra® zorgt voor een adequate bescherming en in alle patiënten wordt een voldoende hoge HBIG dalspiegel van  $> 100$  IE/l gehaald en treden geen herinfecties op. De toepassing van Zutectra® is

minder pijnlijk en leidt tot minder hematoom. Patiënten kunnen bovendien zelfstandig Zutectra® toepassen, in tegenstelling tot de toepassing van HepBQuin® die door een verpleegkundige of arts moet worden toegediend. Patiënten blijken een voorkeur te hebben voor de subcutane toepassing van HBIG boven de intramusculaire toediening.”

#### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

HBIG s.c. heeft een therapeutische waarde die gelijk is aan die van HBIG i.m. De farmacokinetiek van HBIG s.c. komt overeen met hetgeen kan worden verwacht op basis van onderzoeken met HBIG producten. Er lijken geen grote verschillen te zijn tussen de HBIG i.m. en de HBIG s.c. toedieningsvorm m.b.t. de farmacokinetische parameters. Daarnaast bleven de anti-HBsAg spiegels met het wekelijks toedienen van HBIG s.c. (500 - 1.000 IE/week) boven de streefwaarde die veilig wordt geacht voor de bescherming tegen herinfectie met het hepatitis-B virus (100 IE/l). Met HBIG i.m. kunnen eveneens de serumspiegels boven deze streefwaarde worden gehouden. Mogelijk treedt bij de s.c. toedieningsvorm minder pijn en hematoomvorming op dan bij de i.m. toedieningsvorm. HBIG s.c. heeft als voordeel dat het door de patiënt zelf kan worden toegediend, maar als nadeel dat de geregistreerde toedieningsfrequentie hoger is dan bij HBIG i.m.

### **5. Literatuur**

Zie pagina 13.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 februari 2011.*

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

## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

#### Kosten

##### Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>HBIG s.c. (Zutectra®)</i>	<i>HBIG i.m. (HepBQuin®)</i>
prijs*	€202 per injectie	€225 per injectie
kosten per 28 dagen	€1131,20 <sup>a</sup>	€225 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Aanname: 40% van de patiënten heeft een gewicht  $\geq 75$  kg<sup>16</sup> en heeft dus 2 injecties nodig i.p.v. 1 per week (de standaarddosering is gebaseerd op de 1B-tekst)

\*Bron: Z-index. [december, 2010]

#### CFH-advies

De subcutane behandeling met humaan hepatitis B immunoglobuline (HBIG) is een alternatief voor off-label intramusculaire behandeling met HBIG ter preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus (HBV) bij HBV-DNA-negatieve patiënten  $\geq 6$  maanden na levertransplantatie bij door hepatitis B veroorzaakt leverfalen. Een voorkeur voor een van deze twee behandelingen is nog niet aan te geven. Voorafgaand aan de start van de subcutane en intramusculaire behandeling met humaan hepatitis B immunoglobuline dient intraveneus hepatitis B immunoglobuline te worden gegeven. Subcutane behandeling dient pas te worden gestart indien de anti-hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg)-serumspiegel met voldoende intraveneus hepatitis B immunoglobuline tot een concentratie van tenminste 300-500 IE/l is gestabiliseerd.

## 5. Literatuur

---

- <sup>1</sup> Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MAE, Dorigo-Zetsma JW. Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking. *Infectieziekten Bulletin* 1999; 10: 182-4.
- <sup>2</sup> Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn behandeling van chronische hepatitis B-virusinfectie. Alphen aan de Rijn, 2008. Beschikbaar via: [www.mdl.nl/uploads/240/473/7019\\_krt\\_mdL\\_hepatitis\\_b\\_12.pdf](http://www.mdl.nl/uploads/240/473/7019_krt_mdL_hepatitis_b_12.pdf).
- <sup>3</sup> Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32: 294-8.
- <sup>4</sup> Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S35-50.
- <sup>5</sup> Krüger M. European hepatitis B immunoglobulin trials: prevention of recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14 Suppl 2: 14-9.
- <sup>6</sup> de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al.; EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1: S3-25.
- <sup>7</sup> TwinPharma BV. Definitief dossier voor de aanvraag voor opname op bijlage 1B van de Regeling Zorgverzekering van: Humaan hepatitis B immunoglobuline (Zutectra®). Voor de indicatie: Preventie van herinfectie met het hepatitis B virus (HBV) bij HBV-DNA-negatieve patiënten ≥ 6 maanden na levertransplantatie bij door hepatitis B veroorzaakt leverfalen. Linschoten, 2010.
- <sup>8</sup> Professor van het Erasmus MC, Afdeling maag-, darm- en leverziekten. Persoonlijke communicatie, 2010.
- <sup>9</sup> Erasmus MC. Behandelprotocol levertransplantatie. Rotterdam, 2008.
- <sup>10</sup> Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-7.
- <sup>11</sup> Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al.; Australasian Liver Transplant Study Group. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132: 931-7.
- <sup>12</sup> Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, et al.; Adefovir Dipivoxil Study 45 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007; 13: 349-60.
- <sup>13</sup> Jiang L, Yan L, Li B, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence posttransplantation using lamivudine and individualized low-dose hepatitis B immunoglobulin. *Am J Transplant* 2010; 10: 1861-9.
- <sup>14</sup> Degertekin B, Han SH, Keeffe EB, et al.; NIH HBV-OLT Study Group. Impact of virologic breakthrough and HBIG regimen on hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2010; 10: 1823-33.
- <sup>15</sup> Thürmann PA, Szymanski J, Haffner S, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel anti-HBs-enriched immunoglobulin in healthy volunteers after subcutaneous and intramuscular administration. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 511-2.
- <sup>16</sup> European Medicine Agency. Assessment report for Zutectra. London, 2009. Rapportnr.: EMEA/H/C/001089. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>17</sup> Partovi N, Guy MW, Ensom MH, et al. A study of the pharmacokinetic profile of low-dose hepatitis B immune globulin in long-term liver transplant recipients for chronic hepatitis B infection. *Am J Transplant* 2001; 1: 51-4.
- <sup>18</sup> Hooman N, Rifai K, Hadem J, et al. Antibody to hepatitis B surface antigen trough levels and half-lives do not differ after intravenous and intramuscular hepatitis B immunoglobulin administration after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008 Apr; 14(4):435-42.
- <sup>19</sup> Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, et al. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology*. 2008; 48: 1460-6.
- <sup>20</sup> Burbach GJ, Bienzle U, Neuhaus R, et al. Intravenous or intramuscular anti-HBs immunoglobulin for the prevention of hepatitis B reinfection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 478-80.
- <sup>21</sup> Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al.; Australasian Liver Transplant Study Group. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132: 931-7.
- <sup>22</sup> European Medicine Agency. 1B-tekst Zutectra®. London, 2009. Rapportnr.: EMA/CHMP/786410/2009. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- <sup>23</sup> College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 1B-tekst HepBQuin® (herziening). Den Haag, 2006. Beschikbaar via [db.cbqg-meb.nl/1B-teksten/h16926.pdf](http://db.cbqg-meb.nl/1B-teksten/h16926.pdf)
- <sup>24</sup> European Medicine Agency. Concept paper on the need for a guideline on the clinical investigation of specific immunoglobulins. Londen, 2009. Rapportnr.: EMEA/CHMP/BPWP/161104/2009. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>25</sup> European Medicine Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Rapportnr.: EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 Rev. 2. Beschikbaar via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>26</sup> Singham J, Greanya ED, Lau K, et al. Efficacy of maintenance subcutaneous hepatitis B immune globulin (HBIG) post-transplant for prophylaxis against hepatitis B recurrence. *Ann Hepatol* 2010; 9:166-71.

## Kostenconsequentieraming van opname van hepatitis B immunoglobuline (Zutectra®) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel

### 1. Inleiding

Hepatitis B immunoglobuline (Zutectra®), in het vervolg afgekort als HBIG s.c., is geregistreerd voor preventie van hepatitis B herinfectie in HBV-DNA negatieve patiënten meer dan 6 maanden na levertransplantatie voor hepatitis B geïnduceerd leverfalen. Hepatitis B immunoglobuline (Zutectra®) wordt subcutaan toegediend, en kan vaak door de patiënt zelf toegediend worden. Patiënten met deze indicatie worden op dit moment behandeld met intramusculair toegediend hepatitis B immunoglobuline (HepBQuin®), in het vervolg afgekort als HBIG i.m.

### 2. Uitgangspunten

#### *Aantal patiënten*

Het aantal nieuwe patiënten per jaar dat na een levertransplantatie een onderhoudsbehandeling met immunoglobulinen krijgt ter preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus wordt geschat op ongeveer 10 patiënten (incidentie ~1:1.100.000)<sup>1</sup>. De prevalentie wordt geschat op ongeveer 40 patiënten per jaar (prevalentie ~1:415.000).

#### *Substitutie*

Patiënten met deze indicatie worden op dit moment behandeld met intramusculair toegediend hepatitis B immunoglobuline (HepBQuin®). HBIG s.c. zal vermoedelijk behandeling met HBIG i.m. gedeeltelijk vervangen<sup>1</sup>.

#### *Off-label gebruik*

HBIG i.m. wordt vooral toegepast voor passieve immunisatie als preventie van hepatitis B na besmetting. In 2009 zijn 692 patiënten behandeld met HBIG i.m.<sup>2</sup>. Volgens de fabrikant van HBIG s.c. is HBIG s.c. potentieel voor dezelfde toepassingen geschikt als HBIG i.m. Het is daarom mogelijk dat HBIG i.m. ook voor passieve immunisatie toegepast zal worden. Bij deze indicatie wordt HBIG echter slechts kortdurend gebruikt, waardoor het voordeel van subcutane toediening minder relevant wordt en vermoedelijk niet meer opweegt tegen het nadeel van de hogere doseringsfrequentie. Kosten die zouden ontstaan door off-label gebruik zijn daarom niet meegenomen in de berekening.

#### *Dosering en kosten*

HBIG s.c.: Bij HBV-DNA negatieve volwassenen  $\geq 6$  maanden na de levertransplantatie met lichaamsgewicht  $< 75$  kg: 500 IE (1 ml) s.c./week en bij patiënten met lichaamsgewicht  $\geq 75$  kg: 1.000 IE (2 keer 1 ml) s.c./week. De AIP van HBIG SC bedraagt € 1010 per verpakking van 5 spuiten (€ 202 per injectie van 500 IE).

HBIG i.m.: De dosering van HBIG IM bedraagt 500 IE per 4 weken, onafhankelijk van het lichaamsgewicht. De AIP van HBIG IM bedraagt € 225 per injectie. Patiënten worden minstens gedurende 6 maanden behandeld met HBIG i.m. of HBIG s.c. Omdat er vier keer zoveel prevalentie patiënten zijn als incidentie patiënten is het echter waarschijnlijk dat de meeste patiënten langer behandeld worden. De kosten worden daarom berekend voor een heel jaar behandeling.

De kosten van HBIG s.c. zijn mede afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. De dosering van HBIG s.c. is twee keer zo hoog bij patiënten  $\geq 75$  kg. Volgens de klinische studie van HBIG s.c. was het mediane gewicht van de patiënten in de studie 72 kg en het gemiddelde gewicht  $74,7 \pm 15,3$  kg<sup>3</sup>. Voor deze kostenraming wordt ervan uitgegaan dat ca. 40% van de patiënten  $\geq 75$  kg is en met een hogere dosering behandeld wordt.

De kosten van HBIG i.m. en HBIG s.c. per IE zijn nagenoeg gelijk. De aanbevolen dosering voor HBIG s.c. is echter hoger dan voor HBIG i.m. De fabrikant geeft aan dat gelijke doseringen HBIG i.m. of HBIG s.c. tot vergelijkbare HBIG spiegels leiden, en dat daarom mogelijk dezelfde doseringsfrequentie voor beide toedieningsvormen toegepast zou kunnen worden. In de praktijk zal echter het volgens de SmPC aanbevolen doseringsschema aangehouden worden. In de kostenraming is dan ook uitgegaan van het aanbevolen doseringsschema.

**Tabel 1: Kosten per patiënt**

	<b>HBIG s.c. (Zutectra®)</b>	<b>HBIG i.m. (HepBQuin®)</b>
AIP per 500 IE	€ 202	€ 225
AIP per verpakking	€ 1.010 (5x 500IE)	€ 225 (1x 500IE)
prijs per verpakking incl. clawback en BTW	€ 1.063	€ 231
toedieningen per jaar	52	13
verpakkingen per jaar		
patiënten <75 kg (60%)	10,4	
patiënten ≥75kg (40%)	20,8	
gewogen gemiddelde	14,6	13
<b>Kosten per patiënt per jaar incl. clawback, receptregel-vergoeding* en BTW</b>	<b>€15.550</b>	<b>€ 3.034</b>
* uitgaande van 4 voorschriften per jaar.		

### Marktpenetratie

Het is moeilijk te voorspellen hoeveel patiënten HBIG s.c. zullen gebruiken in plaats van HBIG i.m. HBIG s.c. kan pas toegepast worden vanaf 6 maanden na de levertransplantatie. Ziekenhuizen waarbij al eerder dan 6 maanden na de transplantatie overgegaan wordt op HBIG i.m. zullen de patiënten vermoedelijk niet na 6 maanden nog eens overzetten op HBIG s.c. Aan de andere kant kan er een voorkeur bestaan voor subcutane toediening omdat veel patiënten het middel dan zelf toe kunnen dienen. Voor de kostenraming wordt uitgegaan van een uiteindelijke marktpenetratie van 50%. In het eerste jaar wordt uitgegaan van 5 patiënten, in het tweede jaar van 10 patiënten en vanaf het derde jaar wordt uitgegaan van 20 patiënten per jaar.

### 3. Kostenconsequentieraming

Tabel 2 geeft een raming van de verwachte kosten ten laste van het farmaciebudget. Mogelijke besparingen doordat patiënten het middel zelf kunnen toedienen zijn daarbij niet meegenomen. Er is uitgegaan van doseringen volgens de 1B tekst.

**Tabel 2: Raming van de totale kosten van HBIG s.c.**

	<b>HBIG s.c. (Zutectra®)</b>	<b>HBIG i.m. (HepBQuin®)</b>	<b>incrementele kosten</b>
kosten per patiënt per jaar	<b>€15.550</b>	<b>€ 3.034</b>	<b>€ 12.516</b>
jaar 1: 5 patiënten	€ 77.750	€ 15.170	€ 62.580
jaar 2: 10 patiënten	€155.500	€ 30.340	€ 125.160
<b>vanaf jaar 3: 20 patiënten</b>	<b>€ 311.000</b>	<b>€ 60.680</b>	<b>€ 250.320</b>

### 4. Conclusies

Opname van hepatitis B immunoglobuline s.c. (Zutectra®) op lijst 1b van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op € 250.000 per jaar drie jaar na marktintroductie. Mocht het verschil in doseringsfrequentie in de praktijk niet optreden, dan kunnen de meerkosten aanzienlijk lager uitvallen.

### 5. Referenties

<sup>1</sup> Farmacotherapeutisch rapport voor humaan hepatitis B immunoglobuline (Zutectra®) bij de indicatie 'preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus (HBV)'

<sup>2</sup> Bron: GIP/College voor zorgverzekeringen 2010 www.gipdatabank.nl

<sup>3</sup> TwinPharma, Clinical Report of study 958.



## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: **humaan hepatitis-B immunoglobuline (Zutectra®)**

Aanvraag: 1B

Besproken op: 24 januari 2011 en 28 februari 2011

### 24 Januari 2011

#### Agendapunt 9

*Humaan hepatitis-B immunoglobuline (Zutectra®;1B; preventie van herinfectie met het hepatitis-B virus (HBV)) CFH 166/7*

#### Inleiding

De subcutane (s.c.) behandeling met humaan hepatitis B immunoglobuline (HBIG) is sinds kort geregistreerd voor de preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus (HBV) bij HBV-DNA-negatieve patiënten  $\geq 6$  maanden na levertransplantatie bij door hepatitis B veroorzaakt leverfalen. Herinfectie met het hepatitis B-virus na een levertransplantatie kan optreden als bij de patiënt hepatitis B-virus is achtergebleven in extrahepatische ruimtes en het virus zich na de transplantatie repliceert. Behandeling met HBIG en een orale virusremmer verlaagt het risico op herinfecties. De drie levertransplantatiecentra in Nederland maken gebruik van hun eigen behandelprotocol voor de preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus. Over het algemeen wordt in het ziekenhuis gestart met intraveneuze (i.v.) toediening van HBIG. Deze behandeling wordt na een bepaalde tijd omgezet naar het off-label toegepaste HBIG intramusculair (i.m.). Het ministerie heeft het beleid dat immunoglobulines niet op bijlage 1A geplaatst worden. Dit vanwege het unieke karakter van de markt en producten, in het bijzonder als relevant beschouwde verschillen in de herkomst van bloed dat diverse fabrikanten verwerken. VWS zal Zutectra® op bijlage 1B plaatsen als een therapeutische gelijke of meerwaarde wordt toegekend door de CFH. Daarom is er geen CFH rapport bijgevoegd. De fabrikant claimt een therapeutische waarde die minstens gelijk is aan en mogelijk groter is dan die van HBIG i.m. Het secretariaat stelt voor opname op bijlage 1B.

#### Discussie

In de conclusie van het gebruiksgemak staat dat de HBIG s.c. in de dagelijkse praktijk mogelijk kan worden gedoseerd op basis van de anti-HBsAg spiegels en in vergelijkbare doseringsfrequentie als HBIG i.m. Het CFH geeft aan dat dit meer een discussiepunt is. Het secretariaat is het hier mee eens, maar geeft aan dat deze zin aan de conclusie is toegevoegd omdat de fabrikant dit meerdere malen in het dossier hebben vermeld en de EMA het ook aangegeven heeft in het assessment rapport. Het CFH beslist dat de tekst zo mag blijven staan.

In tabel 2 staat in de kolom van de kans op bias: gefinancierd door de fabrikant. Echter aangezien meerdere studies gefinancierd worden door de fabrikant hoeft dit niet te worden opgenomen. Op verzoek van het CFH zal het secretariaat dit uit de tabel halen. Het CFH geeft aan dat aan CFH advies moet worden toegevoegd dat ook bij de intramusculaire vorm voorafgaand aan de start van de behandeling de anti-hepatitis B-oppervlakteantigeen serumspiegels voldoende dienen te worden gestabiliseerd.

#### Besluit

Het CFH advies moet worden aangepast. Opname op bijlage 1B.

### 28 Februari 2011

#### Agendapunt 6

*Humaan hepatitis-B immunoglobuline (Zutectra®;1B preventie van herinfectie met het hepatitis-B virus (HBV)) CFH 167/4*

#### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De subcutane (s.c) behandeling met humaan hepatitis B immunoglobuline (HBIG) is sinds kort geregistreerd voor de preventie van herinfectie met het hepatitis B-virus (HBV) bij HBV-DNA-negatieve patiënten  $\geq 6$  maanden na

Docnr.:2011047892

Zaaknr.: 2010128296

levertransplantatie bij door hepatitis B veroorzaakt leverfalen. De fabrikant heeft een reactie gegeven op de conceptbeoordeling en kan zich in het algemeen vinden in de beoordeling van de CFH.

De fabrikant verzocht om het CFH-rapport en de KCR aan te passen met betrekking tot de relatieve kosten van de behandeling en te wijzen op de mogelijke besparingen met Zutectra®. Het secretariaat is van mening dat de potentieel mogelijke besparingen die op zouden kunnen treden als beide middelen exact gelijk gedoseerd zouden worden, daarbij zo beperkt zijn dat deze teniet worden gedaan als ook maar een fractie van de behandelaren Zutectra® toepast volgens de aanbevolen dosering in de SPC. De conclusie van de KCR is dan ook niet gewijzigd.

#### Discussie

#### KCR

De Commissie merkt op dat gezien de relatief kleine patiëntengroep, het feit dat het middel in drie centra wordt voorgeschreven en de voorschrijvers bekend zijn, men niet kan spreken van een 'fractie' van de behandelaren.

Het secretariaat geeft aan dat de berekening gebaseerd is op de dosering die in de SPC staat en dat met name bij patiënten die zwaarder zijn dan 75 kilo een hogere dosering wordt voorgeschreven. Daarbij wordt opgemerkt dat wanneer bij de hele populatie dezelfde dosering wordt gebruikt als bij HBIG i.m. (HepBQuin), de besparing maximaal € 1.000,- zou bedragen. De meerkosten voor elke patiënt die het middel toegediend krijgt volgens de geregistreerde dosering in de SPC zijn veel hoger. Daarom is de aanname dat besparingen op kunnen treden niet reëel. De conclusie van de KCR blijft ongewijzigd.

#### Besluit

Het advies van de CFH is opname op bijlage 1B.