

**“ Geachte collega brief” over de associatie tussen BARACLUDE®
(entecavir) en de selectie van een HIV variant bij een patiënt met HIV/HBV
co-infectie**

Geachte collega,

In overleg met het wetenschappelijk Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMeA) en de Nederlandse overheid (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en Inspectie voor de Gezondheidszorg) wil Bristol-Myers Squibb u graag over het volgende informeren. BMS heeft een melding ontvangen waarin de selectie werd gedocumenteerd van een humaan immunodeficiëntie virus (hiv) variant die de M184V resistentie substitutie bevat. Dit deed zich voor tijdens behandeling met Baraclude® (entecavir) voor chronisch hepatitis B virus (HBV) bij een patiënt met een hiv/HBV co-infectie die niet gelijktijdig behandeld werd met highly active anti-retroviral therapy (HAART). De huidige behandelrichtlijnen¹⁻² adviseren BARACLUDE als een behandelmogelijkheid voor de behandeling van HBV bij volwassen patiënten met een hiv/HBV co-infectie die niet in aanmerking komen voor HAART. Echter, gezien de recent gerapporteerde casus die hieronder verder wordt weergegeven, adviseert BMS voorzichtigheid indien BARACLUDE in dit kader wordt gebruikt.

- BARACLUDE is niet onderzocht in patiënten met een HIV/HBV co-infectie die niet gelijktijdig behandeld worden met HIV medicatie.
- Bij het overwegen van de behandeling met BARACLUDE bij een patiënt met een HIV/HBV co-infectie zonder HAART, dient u erop bedacht te zijn dat er een kans bestaat op de ontwikkeling van HIV resistentie.
- Totdat geruststellende gegevens beschikbaar komen, dient BARACLUDE in dit kader alleen te worden gebruikt in uitzonderlijke gevallen.

Details van de gemelde casus zijn hieronder weergegeven:

- Een 31 jaar oude man, met een HIV/HBV co-infectie, kreeg in 2000 een combinatie van zidovudine, lamivudine en nevirapine gedurende een periode van minder dan 1 jaar. HAART werd gestaakt en de patiënt bleef klinisch stabiel met betrekking tot zijn HIV. Begin 2006, met een CD4⁺ van > 500 cellen/mm³ en een HIV-1-RNA van ongeveer 35.000 kopieën/ml, werd BARACLUDE monotherapie gestart voor de behandeling van HBV. Binnen 2 maanden was het HBV DNA afgenomen met ongeveer 5,5 log₁₀ IU/ml en was het HIV-RNA afgenomen tot ongeveer 2.000 kopieën/ml, waarna de waarden onder de basiswaarden bleven. HIV resistentietesten aan het begin van BARACLUDE therapie vertoonden geen resistentie, maar de M184V substitutie werd gedetecteerd na 6 maanden therapie met BARACLUDE.

Deze casus is een van 3 meldingen, die BMS ontving van externe klinische groepen patiënten met een HIV/HBV co-infectie zonder HAART bij wie een 1-log₁₀ afname in HIV-RNA werd waargenomen tijdens het gebruik van BARACLUDE als behandeling voor een chronische HBV infectie.

Bristol-Myers Squibb heeft de activiteit van BARACLUDE tegen HIV-1 *in-vitro* onderzocht: de EC₅₀ voor laboratoriumstrengen NL4-3, BRU en LAI was > 1 µM in celcultuur assays.³ Verdere gevoeligheidsonderzoeken worden nog uitgevoerd inclusief klinische HIV isolaten.

BMS zal in overeenstemming met de EMeA de productinformatie aanpassen om deze nieuwe informatie op te nemen.

Indien u een patiënt heeft gezien met een bijwerking als gevolg van, of samenvallend met, het gebruik van BARACLUDE geef dit dan meteen door aan:

Dhr. Gert Jan van Beuge, Medical Manager & Drug Safety Officer
Telefoon: 0348 574 274 of 0348 574 341

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen van geneesmiddelen direct bij Bristol-Myers Squibb B.V. Nederland melden of bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt bij Bristol-Myers Squibb B.V. Nederland een meldingsformulier aanvragen of u kunt het meldingsformulier van Lareb downloaden van internet (<http://www.lareb.nl>) of het formulier dat als bijlage zit in het Farmacotherapeutisch Kompas gebruiken.

Mocht u verdere vragen over deze casus hebben dan kunt u tevens contact opnemen met :

Dhr. Rolf Appels, Medical Science Manager
Telefoon: 0348 574 251 of 0348 574 341

Dhr. Allan Masterson, Medical Science Manager
Telefoon: 0348 574 263 / Mobiel: 06 - 53419315 of 0348 574 341

De huidige Samenvatting van de Productkenmerken van BARACLUDE is beschikbaar op de EMeA website <http://www.emea.eu.int/>

Met vriendelijke groet,
Bristol-Myers Squibb

Mw. J.S. Eggermont, arts
Medical Director

REFERENTIES

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - October 10, 2006. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed Feb. 5, 2007.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-539.
3. Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, et al. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1444-1448.

- 4- Baraclude (entecavir) Summary of Product Characteristics, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.