

# Entecavir

## En el tratamiento de la infección crónica por el virus de la Hepatitis B

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
28/11/2007

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Entecavir

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.

**Autores/Revisores:** Manuel Cárdenas Aranzana, Beatriz Isla Tejera (UGC Farmacia H. Reina Sofía) y Ramón Morillo Verdugo (UGC Farmacia H.Valme). Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Servicio:** Digestivo

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Entecavir<sup>1</sup>

**Nombre comercial:** Baraclude®

**Laboratorio:** Bristol Myers Squibb

**Grupo terapéutico:** Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa

**Código ATC:** J05AF

**Vía de administración:** Vía oral

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

**Vía de registro:** Centralizado

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA (1)
Comprimidos 0,5 mg	30	654637	13,38 €
Comprimidos 1 mg	30	654638	13,80 €

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Entecavir es un nucleósido análogo de guanosina con actividad sobre a la polimerasa del VHB, se fosforila efizcamente a la forma activa trifosfato (TP), la cual tiene una semivida intracelular de 15 horas. Al competir con su sustrato natural desoxiguanosina-TP, entecavir-TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa viral: (1) cebado (*priming*)de la polimerasa del VHB, (2) transcripción inversa de la cadena (-) del ADN a partir del ARN mensajero pregenómico y (3) síntesis de la cadena (+) del ADN del VHB. La Ki de entecavir-TP para la ADNpolimerasa del VHB es de 0,0012  $\mu$ M. Entecavir TP es un inhibidor débil de las ADN-polimerasas mu, beta y gammacelulares con valores de la Ki entre 18 y 40  $\mu$ M. Además, una exposición elevada a entecavir no tuvo efectos adversos relevantes sobre la polimerasa deltani sobre la síntesis del ADN mitocondrial en células HepG2 (Ki > 160  $\mu$ M).

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación: (AEMyPS, FDA y EMEA)

- ✓ Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Entecavir debe tomarse por vía oral, una vez al día.

-Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos: la dosis recomendada es de 0,5 mg una vez al día, con o sin alimentos.

-Pacientes resistentes a lamivudina (es decir, con indicios de viremia durante el tratamiento con lamivudina o con mutaciones que confieren resistencia a la lamivudina): la dosis recomendada es de 1 mg una vez al día en ayunas (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida)

**Duración del tratamiento:** se desconoce la duración óptima del tratamiento. Para la interrupción del tratamiento se debe tener en cuenta lo siguiente:

**-En pacientes HBeAg positivos,** debe administrarse el tratamiento **al menos hasta que se produzca la seroconversión HBe** (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por 3 - 6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia

**-En pacientes HBeAg negativos,** el tratamiento debe administrarse **al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs** o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con tratamientos prolongados durante más de dos años, se recomienda una reevaluación periódica para asegurar que continuar el tratamiento sigue siendo apropiado para el paciente.

Niños y adolescentes: Entecavir no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

##### 4.4 Farmacocinética.

**-Absorción:** entecavir se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5 - 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado. Basándose en la excreción urinaria del fármaco inalterado se ha estimado que la biodisponibilidad es al menos un 70%. Se observa un incremento proporcional a la dosis en los valores de C<sub>máx</sub> y AUC tras la administración repetida de dosis en el rango 0,1 - 1 mg. El estado estacionario se alcanza entre 6 - 10 días con la administración una vez al día y una acumulación aproximada al doble. La disminución de C<sub>máx</sub> y AUC cuando el medicamento se administra con alimentos no se consideró clínicamente relevante en el caso de pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, pero podría afectar a la eficacia en pacientes resistentes a lamivudina.

**-Distribución:** el volumen de distribución estimado para entecavir excede del agua corporal total. La unión a proteínas séricas humanas in vitro es  $\approx$ 13%.

**-Metabolismo:** entecavir no actúa como sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático CYP450. Tras la administración de entecavir marcado con C14, no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados pero sí cantidades menores de los metabolitos conjugados de fase II, glucurónidos y sulfatados.

**-Eliminación:** entecavir se elimina predominantemente por el riñón con una recuperación del fármaco inalterado en orina que en estado de equilibrio alcanza aproximadamente el 75% de la dosis.

**-Insuficiencia hepática:** los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave fueron similares a los de los pacientes con función hepática normal.

**-Insuficiencia renal:** el aclaramiento de entecavir disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	Interferon alfa <sup>2</sup> 2 <sup>a</sup>	Lamivudina <sup>3</sup>	Adefovir <sup>4</sup>	Telvibudina <sup>5</sup>	Tenofovir <sup>6</sup>
Presentación	Jer. Precargada 180 mcg	Comp. 100 mg	Comp 10 mg	Comp 600 mg	Comp. 245 mg
Posología ciclo	180 mcg/semana	100 mg/24 h	10 mg/24 h	600 mg/24 h	245 mg/24 h
Indicaciones	Tratamiento de la hepatitis B crónica con antígeno HBe positivo o antígeno HBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, ALT aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis <b>NO INCLUIDO EN GFT PARA ESTA INDICACION</b>	Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con: -enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis - enfermedad hepática descompensada.	Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con: -enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis - enfermedad hepática descompensada.	Tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral, niveles séricos de alanina aminotransferasa persistentemente elevados y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis.  <b>NO COMERCIALIZADO AÚN ESPAÑA</b>	<b>NO RECOGIDA LA INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B EN SU FICHA TÉCNICA (APROBACIÓN POR LA VIA DE USO COMPASIVO)</b>
Ventajas	-Duración limitada (48 semanas)	-Indicado en descompensados -Buena tolerancia -Bajo coste	-Indicado en descompensados -Menor resistencias	-Menor resistencias	-Menor resistencias
Desventajas	-Administración subcutánea -Mala tolerancia -Alto coste -No en descompensados	-Alta tasa de resistencias (70% a los 5 años)	-Se le atribuye toxicidad renal -Respuesta lenta, lo que supone una limitación en pacientes descompensados	-Insuficiente experiencia	-No indicación aprobada

\*Se ha observado que emtricitabina también tiene actividad frente al VHB pero No se incluirá en la evaluación por no tener la indicación recogida en ficha técnica.

**5.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

**5.2. a. Resultados de los ensayos clínicos**

**5.A- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

**1- Hepatitis B.**

**Tabla 1. Resultados de eficacia:**

**Referencia: Chang TT et al<sup>7</sup>, 2006**

**Diseño:** Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo.

**Población:** Pacientes con hepatitis B crónica, compensada probada con biopsia, HbeAg+ sin tratamiento previo, concentración plasmática de al menos 3 mEq/L y ALT elevada. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD o VIH o tratamiento previo con LMV o INF

**Variables evaluadas:**

1. **Variable principal:** Pacientes con mejora histológica
2. **Variables secundarias:** ver tabla.

**Resultados = Datos a las 48 semanas**

Parámetro de eficacia	N (% de eficacia)		Significación (p)	Diferencia absoluto (IC95%)	NNT (IC95%)
	Entecavir	Lamivudina			
<b>Primarios:</b>	357	358			
-% pacientes con mejora histológica*	<b>72%</b>	<b>62%</b>	<b>0,009</b>	<b>9,9%</b> (2.6-17.2)	<b>10 (6-38)</b>
<b>Secundarios:</b>					
-HBV DNA < 300 cop/mL a las 48 semanas	<b>67%</b>	<b>36%</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>30.3%</b> (23.3-37.3)	<b>3 (3-4)</b>
-Normalización ALT	<b>68%</b>	<b>60%</b>	<b>0,02</b>	<b>8%</b> (1.3-15.4)	<b>12 (6-77)</b>
-Seroconversión HbeAg a las 48 semanas	<b>21%</b>	<b>18%</b>	<b>0,33</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>
-Respuesta sostenida tras 24 semanas	<b>82%</b>	<b>73%</b>			
-Resistencia fenotípica	<b>No resistencias 2% rebote en la CVP</b>	<b>71% resistencias 18% rebote en la CVP</b>			

\*Definida como reducción  $\geq 2$  puntos en la escala de necroinflamación de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis a la semana 48

<b>Tabla 2. Resultados de eficacia:</b>					
<b>Referencia: Lai et al<sup>8</sup>, 2006</b>					
<b>Diseño:</b> Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo					
<b>Población:</b> Pacientes con hepatitis B crónica, compensada probada con biopsia, HbeAg-, antiHBe+, HbsAg+ sin tratamiento previo, concentración plasmática de al menos 3 mEq/L y ALT elevada. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD o VIH o tratamiento previo con LMV o INF.					
<b>Variables evaluadas:</b> 1. <b>Variable principal:</b> ver tabla 2. <b>Variables secundarias:</b> ver tabla.					
<b>Resultados = Datos a las 48 semanas</b>					
Parámetro de eficacia	N (% de eficacia)		Signif. (p)	Diferencia absoluta (IC95%)	NNT (IC95%)
	Entecavir	Lamivudina			
<b>Primarios:</b>	325	313			
-% pacientes con mejora histológica*	70%	61%	0,001	9% (2.0-17.3)	11(6-50)
<b>Secundarios:</b>					
-HBV DNA < 300 cop/mL a las 48 semanas	90%	72%	<0,001	18% (12.3-24.2)	6 (4-8)
-Normalización ALT	78%	71%	0,045	7% (0.2-13.7)	14 (7-500)
-Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tto	48%	35%			
-Resistencia fenotípica	No resistencias. 2% rebote en la CVP	80% resistencias. 8% rebote en la CVP			

\*Definida como reducción  $\geq 2$  puntos en la escala de necroinflamación de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis a la semana 48

<b>Tabla 2. Resultados de eficacia:</b>					
<b>Referencia: Sherman et al<sup>9</sup>, 2006</b>					
<b>Diseño:</b> Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo					
<b>Población:</b> Pacientes con hepatitis B crónica, HbeAg+, refractario a lamivudina, concentración plasmática de al menos 3 mEq/L y ALT 3-10 LSN. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD o VIH o tratamiento previo con LMV o INF.					
<b>Variables evaluadas:</b> 1. <b>Variable principal:</b> ver tabla. 2. <b>Variables secundarias:</b> ver tabla.					
<b>Resultados =</b>					
Parámetro de eficacia	N (% de eficacia)		Signific. (p)	Diferencia absoluta (IC95%)	NNT (IC95%)
	Entecavir	Lamivudina			
<b>Primarios:</b>	124	116			
-% pacientes con mejora histológica*	55%	28%	0,001	27% (13.6-40.9)	4 (2-28)
<b>Secundarios:</b>					
-HBV DNA < 300 cop/mL a las 48 semanas	19%	1%	<0,001	18% (11.0-24.5)	6 (4-9)
-Normalización ALT	61%	15%	0,045	46% (35.9-55.8)	2 (2-3)
-Seroconversión HbeAg	8%	3%	0,06	NA	
-Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tto	5/13% (38%)	1/1 (100%)			

-VHB<0,7 mEq/ml y pérdida del HBeAg	13/141% (9%)	1/145 (0,06%)			
-------------------------------------	-----------------	------------------	--	--	--

\*Definida como reducción  $\geq 2$  puntos en la escala de necroinflamación de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis a la semana 48

## 5.2. b. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

El comparador del estudio de Sherman no es el adecuado, porque los pacientes en fracaso con lamivudina se cambian a adefovir+lamivudina o a adefovir.

A continuación se expone una estimación de las respuestas conseguidas lamivudina o entecavir a los 2 años desde el inicio de la terapia, tomando los datos de los ensayos clínicos y del informe EPAR de la EMEA<sup>10</sup>.

### ✓ Entecavir en Pacientes con Ag e+:

1er año de tratamiento	ETV (n=354)	LMV (n=355)
Respuesta completa	21% (74)	19% (67)
Respuesta Viroológica sólo	70% (247)	46% (165)
No respuesta	5% (19)	26% (94)
2º año de tratamiento	ETV (n=243)	LMV (n=164)
Respuesta completa al 2º año	15% (37)	16% (26)
Respuesta Viroológica sólo 2 año	81% (198)	52% (85)
No respuesta	3%	32%
Total respondedores tras 2 años	31%	26%
Respuesta acumulada tras 2 años		
VHB DNA<0.7mEq/ml	97%	68%
VHB DNA<300 copias/ml	80%	39%
Pérdida AgE	33%	28%
Seroconversión	31%	25%
ALT<1.25 LSN	86%	70%

### ✓ Entecavir en Pacientes con Ag e-:

1er año de tratamiento	ETV (n=325)	LMV (n=313)
Respuesta compuesta*	85% (275)	78% (245)
Respuesta Viroológica sólo (RV)	10% (34)	11% (34)
No respuesta	<1% (3)	6% (18)
2º año de tratamiento (RV)	ETV (n=26)	LMV (n=28)
Respuesta completa al 2º año	42% (11)	29% (8)
Respuesta Viroológica sólo 2 año	58% (15)	54% (15)
No respuesta	0	18% (5)
Total respondedores tras 2 años	88% (286/325)	81% (253/313)
Respuesta acumulada tras 2 años		
VHB DNA<300 copias/ml	92%	72%
Pérdida HBsAg	<1% (1)	<1% (2)
ALT<1.0 LSN	89%	84%

\*Respuesta compuesta=VHB DNA<0.7mEq/ml y ALT<1.25xLSN

Los aspectos clínicos más importantes son la negativización del virus (VHB DNA<300 copias/ml) y la normalización del hígado (ALT). En ambos casos, ETV es superior a LMV

**Datos comparativos sobre resistencias**

La presencia de mutaciones que confieren resistencias a lamivudina es un requisito previo para desarrollar resistencia a entecavir.

Las mutaciones que se han relacionado con entecavir son I169T, T184G, S202G y M250V. Estas mutaciones aisladas carecen de importancia, pero cuando aparecen en un paciente resistente a lamivudina, disminuyen 1.000 veces la susceptibilidad a entecavir. Estas resistencias, a diferencia de lo que ocurría con lamivudina y adefovir, aparecen también cuando se utiliza terapia combinada de lamivudina y entecavir.

La mayor parte de las mutaciones que confieren resistencia a adefovir son sensibles in vitro al tratamiento con lamivudina y entecavir, aunque la duración de esta eficacia es desconocida.

La estrategia de tratamiento con lamivudina seguida de adefovir ha demostrado que selecciona cepas multirresistentes. Por el contrario, no se han observado resistencias en los pacientes que reciben terapia combinada de adefovir y lamivudina durante más de 3 años. El tratamiento combinado es la terapia de elección para prevenir o tratar la resistencia a adefovir.

Dominios de la polimerasa	I (G)	II (F)	A	B	C	D	E
---------------------------	-------	--------	---	---	---	---	---

Mutaciones y Resistencias genotípicas según cada antiviral		DOMINIO A	DOMINIO B	DOMINIO C	DOMINIO D
	Lamivudina	L801/V	V173L L180M	M204V/I	
	Emtricitabina		L180M	M204V/I	
	Adefovir		A181V/T		N236T I233V
	Entecavir		T184A/G/I/S L180M	S202G/I M204V/I	M250V
	Telvivudina			M204I	
	Tenofovir		A194T		

Esquema de Zoulim F<sup>11</sup>

**Tabla. Porcentaje de pacientes resistentes con el tiempo<sup>13</sup>**

	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Lamivudina	24%	42%	53%	66%	69%
Adefovir	0% 11%*	3% 34%*	11%	18%	29%
Entecavir	0% 6%*	0% 8%*	1%		
Telvibudina		21%			

\*Pacientes previamente resistentes a lamivudina

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Ver apartado 5.4

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Dada la abundante bibliografía existente y el número de fármacos disponibles para la indicación solicitada, a continuación se expone un resumen de algunas revisiones recientes destacadas.

#### Lok<sup>14</sup> AS and McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2007; 45 (2):507-539.

Revisión general de la hepatitis B: Definición, terminología, factores de riesgo, prevención, etc. En las recomendaciones de inicio de tratamiento para pacientes tanto HBeAg + como -, establece cualquiera de los fármacos como posibles, si bien desaconseja el empleo de lamivudina y telbivudina por su mayor aparición de resistencias. En pacientes cirróticos descompensados, asociar lamivudina con adefovir o bien emplear entecavir.

Table 12. Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis B

HBeAg	HBV DNA (PCR)	ALT	Treatment strategy
+	>20,000 IU/ml	≤2 × ULN	Low efficacy with current treatment. Observe; consider treatment when ALT becomes elevated. Consider biopsy in persons > 40 years, ALT persistently high normal-2x ULN, or with family history of HCC. Consider treatment if HBV DNA >20,000 IU/ml and biopsy shows moderate/severe inflammation or significant fibrosis
+	>20,000 IU/ml	>2 × ULN	Observe for 3-6 months and treat if no spontaneous HBeAg loss Consider liver biopsy prior to treatment if compensated Immediate treatment if (icteric or clinical decompensation FNα/pegFNα, LAM, ADV, ETV or LdT may be used as initial therapy LAM and LdT not preferred due to high rate of drug resistance End-point of treatment - Seroconversion from HBeAg to anti-HBe Duration of therapy • FN-α: 16 weeks • PegFN-α: 48 weeks • LAM/ADV/ETV/LdT: minimum 1 year, continue for at least 6 months after HBeAg seroconversion FNα non-responders / contraindications to FNα → ADV/ETV
-	>20,000 IU/ml	> 2 x ULN	FN-α/peg FN-α, LAM, ADV, ETV or LdT may be used as initial therapy; LAM and LdT not preferred due to high rate of drug resistance End-point of treatment - not defined Duration of therapy • FN-α/pegFN-α: 1 year • LAM/ADV/ETV/LdT: > 1 year FNα non-responders / contraindications to FN-α → ADV/ETV
-	>2,000 IU/ml	1->2 x ULN	Consider liver biopsy and treat if liver biopsy shows moderate/severe necroinflammation or significant fibrosis
-	≤2,000 IU/ml	≤ULN	Observe, treat if HBV DNA or ALT becomes higher
+/-	detectable	Cirrhosis	Compensated: HBV DNA >2,000 IU/ml-Treat, LAM/ADV/ETV/LdT may be used as initial therapy. LAM and LdT not preferred due to high rate of drug resistance HBV DNA <2,000 IU/ml-Consider treatment if ALT elevated Decompensated: Coordinate treatment with transplant center, LAM (or LdT) +ADV or ETV preferred. Refer for liver transplant
+/-	undetectable	Cirrhosis	Compensated: Observe. Decompensated: Re-

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; ETV, entecavir; LdT, telbivudine.

Table 13. Management of Antiviral-Resistant HBV

<b>Prevention</b>	
• Avoid unnecessary treatment	
• Initiate treatment with potent antiviral that has low rate of drug resistance or with combination therapy	
• Switch to alternative therapy in patients with primary non-response	
<b>Monitoring</b>	
• Test for serum HBV DNA (PCR assay) every 3-6 months during treatment	
• Check for medication compliance in patients with virologic breakthrough	
• Confirm antiviral resistance with genotypic testing	
<b>Treatment</b>	
Lamivudine-resistance →	Add adefovir or tenofovir Stop lamivudine, switch to Truvada* <sup>Δ</sup> Stop lamivudine, switch to entecavir (pre-existing lamivudine-resistant mutation predisposes to entecavir resistance) <sup>#</sup>
Adefovir-resistance →	Add lamivudine <sup>#</sup> Stop adefovir, switch to Truvada* <sup>Δ</sup> Switch to or add entecavir <sup>Δ</sup>
Entecavir-resistance →	Switch to or add adefovir or tenofovir <sup>Δ</sup>
Telbivudine-resistance <sup>+</sup> →	Add adefovir or tenofovir Stop telbivudine, switch to Truvada Stop telbivudine, switch to entecavir (pre-existing telbivudine-resistant mutation predisposes to entecavir resistance)

Ante la aparición de resistencias, sugiere como estrategias, las siguientes:

\*Truvada = combination pill with emtricitabine 200 mg and tenofovir 300 mg  
<sup>#</sup>Durability of viral suppression unknown, especially in patients with prior lamivudine resistance  
<sup>Δ</sup>In HBeAg infected persons; scanty in vivo data in non HBeAg infected persons  
<sup>+</sup>Clinical data not available



**Sims<sup>15</sup> KA and Woodland AM. Entecavir: a new nucleoside analog for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Pharmacotherapy* 2006;26 (12):1745-1757.**

Las autoras (farmacéuticas) analizan los posibles tratamientos iniciales para pacientes con hepatitis B, concluyendo a la vista de los resultados de entecavir, con superior eficacia a lamivudina tanto en HBeAg+ como -, similar seguridad y menor número de resistencias, que éste se convierte en opción preferida para pacientes naive, si bien considera que adefovir podría ser otra opción a considerar. Los peores resultados de lamivudina frente a entecavir, y el mayor desarrollo de resistencias son en opinión de las autoras causa de no considerarla como de elección, añadiendo que el ahorro de costes se pierde pronto al desarrollar resistencias.

**Hoofnagle<sup>16</sup> JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R and Lok AS. Management of Hepatitis B: Summay of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* 2007; 45 (4):1056-1075.**

En su revisión, destaca de entecavir sus mejores resultados de eficacia y perfil de resistencias, si bien señala que su seguridad y eficacia a más largo plazo está aún por establecer. Al final del documento indica una serie de puntos que aún no están claros al 100%:

- Qué pacientes deberían tratarse, y bajo qué criterios: elevación de ALT, HBV DNA, histología hepática, combinaciones de estos...
- Tratamiento en monoterapia o en combinación
- Papel del interferon pegilado.
- Cuáles son los objetivos del tratamiento: HBV DNA por debajo de un nivel, normalización de los valores de ALT, mejoría histológica...
- Criterios para cambiar de terapia

**Entécavir<sup>17</sup>. Hépatite B chronique: en dernière ligne. *Rev Presc* 2007; 27 (283):336-1/4**

Entecavir es calificado como eventualmente útil, debido fundamentalmente a aspectos de seguridad aparecidos en roedores sometidos a altas dosis de entecavir (cáncer de hígado, de pulmón y gliomas). Dado que aún presenta actividad ante fracaso con lamivudina o adefovir, lo sitúan en segunda línea.

No obstante, existe un el riesgo de susceptibilidad disminuida a entecavir en pacientes resistentes a lamivudina. Por otra parte, este mismo documento indica que no parece haber riesgo de mayor desarrollo de cáncer en humanos con entecavir, si bien la seguridad a largo plazo es todavía una incertidumbre

Existen más revisiones<sup>18-21</sup>, pero no aportan nuevos datos sobre lo ya comentado.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los efectos adversos más frecuentemente recogidos en los ensayos clínicos han sido: cefalea, infección del tracto respiratorio superior, dolor abdominal, nasofaringitis, dispepsia, fatiga, artralgias, diarrea.

### 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

A continuación se incluye una tabla comparativa con los datos de los ensayos de referencia.

	Chang T et al <sup>7</sup>		Lai et al <sup>8</sup>		Sherman et al <sup>9</sup>	
	Entecavir	lamivudina	Entecavir	lamivudina	Entecavir	lamivudina
Sin efectos adversos	86%	84%	76%	79%	85%	81%
Efectos adversos graves	8%	8%	6%	8%	10%	8%
ALT>10 LSN	3%	6%	<1%	2%	-	-
ALT>5 LSN	10%	17%	2%	3%	-	-
Muertes	0%	<1%	<1%	0%	<1%	1%

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Ver apartado 6.1

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

**Advertencias de empleo:** Debido a que entecavir se elimina predominantemente por el riñón, la administración simultánea de fármacos que reducen la función renal podría aumentar la concentración sérica de ambos fármacos.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	Fármacos					
	Entecavir 0,5 mg	Entecavir 1 mg	Lamivudina	Adefovir	Interferon alfa2 <sup>a</sup>	Tenofovir
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	13,38 €	13,80 €	1,93 €	13,94 €	146,48 €	9,80 €
<b>Posología</b>	1 comp/24 h	1 comp/24 h	1 comp/24 h	1 comp/24 h	1 jer/sem	1 comp/24 h
<b>Coste tratamiento/día</b>	13,38 €	13,80 €	1,93 €	13,94 €	20,92 €	9,80 €
<b>Coste tratamiento completo (365 días)</b>	4.884 €	5.037 €	704 €	5.088 €	7.617 €	3.577 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	4.180 €	4.333 €	Terapia de referencia	4.384 €	6.913 €	2.873 €

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Variables continuas: mediana de supervivencia global (meses)					
Referencia	VARIABLE evaluada	Diferencia de eficacia	NNT	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
7	% Mejoría histológica	9.9% (2.6-17.2)	<b>10 (6-38)</b>	4.180	41.800 (25.080-158.840)
7	HBV DNA<300cop/ml	30.3 (23.3-37.3)	<b>3 (3-4)</b>	4.180	12.540 (12.540-16.720)
8	% Mejoría histológica	9% (2.0-17.3)	<b>11 (6-50)</b>	4.180	45.980 (25.080-209.000)
8	HBV DNA<300cop/ml	18% (12.3-24.2)	<b>6 (4-8)</b>	4.180	25.080 (16.720-33.440)

Se presenta el resultado de CEI según el NNT calculado en el análisis de eficacia según el comparador del ensayo empleado en la evaluación y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Cada paciente adicional HBeAg+ que lograra alcanzar mejoría histológica tras tratamiento con entecavir durante 48 semanas, supondría un coste adicional de 41.800 € (25.080€ -158.840€). Lograr obtener 1 paciente más con carga viral <300copias/ml costaría 12.540 € (12.540€ - 16.720€).

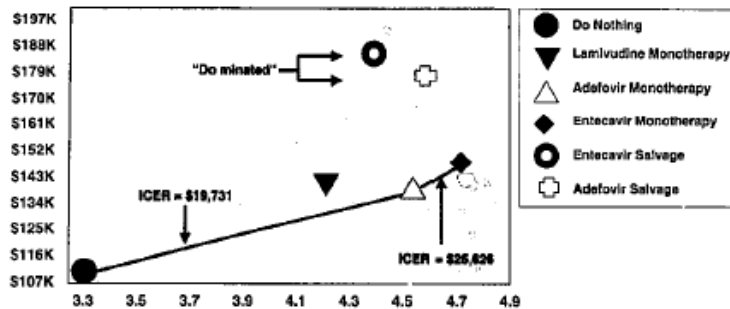
Cada paciente adicional HBeAg- que lograra alcanzar mejoría histológica tras tratamiento con entecavir durante 48 semanas, supondría un coste adicional de 45.980 € (25.080€ -209.000€). Lograr obtener 1 paciente más con carga viral <300copias/ml costaría 25.080 € (16.720€ - 33.440 €).

### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Kanwal<sup>22</sup> F et Al realizan un estudio de coste-efectividad con 6 estrategias en pacientes VHB cirróticos: No hacer nada, LMV monoterapia, ADV monoterapia, ETV monoterapia, LMV con cambio a ADV en caso de resistencia y LMV con cambio a ETV en caso de resistencia. Este es

el único estudio que compara en estos términos todos los antivirales aprobados hasta la fecha, aunque no incluye el tratamiento con interferón. El estudio aplica diversos factores a considerar, como la heterogeneidad de la enfermedad hepática, teniendo en cuenta la variabilidad del curso de la enfermedad, pronóstico, respuesta al tratamiento según sean pacientes descompensados o compensados, cumplimiento y efectos adversos de la medicación, etc. Para su aplicación directa habría que hacer el análisis de sensibilidad correspondiente, aplicándolo sobre varios factores, como por ejemplo, el coste de los medicamentos (En USA entecavir tiene un precio superior a adefovir)

Los resultados de este estudio señalan que las estrategias más costo-efectivas serían el tratamiento en pacientes naive con entecavir o con adefovir, preferibles a lamivudina. El rescate a resistencia con lamivudina sería preferible con adefovir vs entecavir.



**Figure 2.** Base-case cost-utility results. The base-case analysis assumes that half of the patients have decompensated cirrhosis and half have compensated cirrhosis. The vertical axis below displays the lifetime cumulative cost, and the horizontal axis displays the QALYs gained. The “do nothing” strategy is located at the origin and is the least effective yet least expensive of the six competing strategies. Each diagonal line represents the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) between the connected strategies. The ICER between strategies represents the additional cost that must be expended to gain one additional QALY when adopting the more expensive of the two compared strategies. For example, the use of entecavir monotherapy instead of adefovir monotherapy cost an additional \$26,626 to gain one additional QALY. The “adefovir salvage,” “entecavir salvage,” and lamivudine monotherapy strategies are “dominated” (i.e., more expensive yet less effective than alternatives) because they fall above and to the left of the border that outlines the other three strategies that compose the “cost-effectiveness frontier.”

**7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.**

**Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales**

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
20	4.180	C	A x B: 83.600 €	A/C:

**Coste anual adicional para el hospital:** Considerando unos 20 pacientes nuevos al año a tratar, el coste adicional para El Hospital serían 83.600 euros.

Impacto estimado sobre el presupuesto de los servicios: No realizado.

Impacto global y sobre % del presupuesto: No realizado.

**7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

No procede.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- ✓ Entecavir se ha comparado en ensayos clínicos frente a lamivudina, en pacientes Ag e+ y Ag e-, con mejores resultados que ésta en cuanto a respuestas completas sobre todo en Age+.
- ✓ Su tolerancia es similar a la de lamivudina, aunque aún está por definirla a largo plazo.
- ✓ Su coste es más elevado que lamivudina y similar a adefovir.

### 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

#### Lugar en terapéutica:

- ✓ Se propone su inclusión en GFT como tratamiento de primera línea en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en pacientes HBeAg+.
- ✓ Sin embargo, no todos los pacientes necesitarían ser tratados con entecavir, por lo que, dada la heterogeneidad existente de pacientes susceptibles de recibir tratamiento, es necesario definir el papel que cada antiviral puede ocupar en la terapéutica, en función del tipo de pacientes y objetivos previstos, duración de tratamiento, etc.
- ✓ Se considera relevante la valoración de la "Hoja de ruta" de Keeffe et al.<sup>23</sup> para el manejo de los análogos de nucleosidos en pacientes diagnosticados de hepatitis B.

### 8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

- ✓ Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.
- ✓ Servicio de Digestivo.
- ✓ Unidad de Enfermedades Infecciosas.

### 8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

-No procede

### 8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

## EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación: 28/11/2007

"Decisión adoptada por la CFyT" : **D-1. El fármaco se incluye en la GFT con recomendaciones específicas**

-Se recomienda de primera elección en pacientes naive Age+.

-Se recomienda de tercera elección en pacientes resistentes o intolerantes a lamivudina o la combinación lamivudina+adefovir en pacientes HbAge-.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Baraclude<sup>®</sup>. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
2. Ficha Técnica de Pegasys<sup>®</sup>. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
3. Ficha Técnica de Zeffix<sup>®</sup>. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
4. Ficha Técnica de Hepsera<sup>®</sup>. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
5. Ficha Técnica de Sebivo<sup>®</sup>. EMEA 2007. Consultado 18/8/2007.
6. Ficha Técnica de Viread<sup>®</sup>. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
7. Chang TT, et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354 (10): 1001-10
8. Lai CL et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg- Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1011-20
9. Sherman M et al. Entecavir for treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2006, 130: 2039-2049.
10. Informe Epar de Entecavir. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/baraclude/BaracludeEPARScientificD-en.pdf>. Consultado 04/09/07.
11. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res.* 2004 Oct;64(1):1-15
12. M. Sherman. Personal view: the management of chronic hepatitis B infection *Aliment Pharmacol Ther* 2007;23, 857–869.
13. Entecavir. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Reina Sofía. Córdoba 2007.
14. Lok A et al. AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45 (2): 507-39.
15. Sims KA and Woodland AM. Entecavir: a new nucleoside analog for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Pharmacotherapy* 2006;26 (12):1745-1757.
16. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R and Lok AS. Management of Hepatitis B: Summay of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* 2007; 45 (4):1056-1075.
17. Entécavir. Hépatite B chronique: en dernière ligne. *Rev Presc* 2007; 27 (283):336-1/4.
18. Keeffe EB et al. A treatment algorithm for the management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An update. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2007 4 (8): 936-962
19. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther* 2006; 28 (2): 184-203.
20. Cada J et al. Entecavir. *Hosp Pharm* 2005; 40 798-810
21. Lai CL et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123 (6):1831-8.
22. Kanwal F et al. Treatment alternatives for hepeticitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (9): 2076-89
23. Keeffe EB et al. Report of an international workshop : roadpmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-7.

**ANEXO**

**APARTADO 1 del informe modelo base**

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana y Ramón Morillo Verdugo , declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

**Instrucciones “Declaración de conflicto de intereses”:**

**-Se consideran contrato, becas y ayudas:**

**-De importe superior a 2.000 € anuales**

**-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.**

**-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas**

**-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.**

**-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar**

**-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses**

**-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos**

**-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas**