

## 2 ADEFOVIR

### A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo.

#### **Adefovir dipivoxil**

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

#### **Hepsera® comprimidos 10 mg (Laboratorio GILEAD)**

3. Indicaciones aprobadas oficialmente en España.

#### **Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con:**

- **Enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (GPT) elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis.**
  - **Enfermedad hepática descompensada.**
4. Los pacientes para los que se solicita el fármaco son habitualmente atendidos en....
    - 4 ...**Ambulatoriamente.** En este caso, ¿Es el fármaco de **uso hospitalario**?
  5. ¿Con qué fármacos y con qué pautas se está tratando ahora la indicación ( o indicaciones) para la que se solicita el fármaco?

- **LAMIVUDINA (ZEFFIX® comp 100 mg): posología: 1 comp/24 horas. Duración del tratamiento indefinida.**
- **INTERFERON ALFA 2A (ROFERON®): posología: 2,5-5,0 millones de UI/m<sup>2</sup>, subcutáneo tres veces a la semana, durante 4-6 meses.**
- **INTERFERON ALFA 2B (INTRONA®): posología: 5-10 millones de UI, subcutáneo 3 veces a la semana, durante 4-6 meses.**

6. Describa según su criterio qué ventajas (de eficacia clínica, de seguridad, económicas, organizativas, etc.) presenta el nuevo fármaco frente a las alternativas actualmente existentes.

- **Los resultados preliminares de los ensayos en pacientes resistentes a lamivudina, auguran un papel importante a adefovir, aunque aún es pronto para establecer su manejo terapéutico óptimo (en combinación con lamivudina o sólo).**
- **Buena respuesta (frente a placebo) en pacientes HbeAg (-) o mutantes pre-core, en los que lamivudina tiene una actividad limitada.**
- **No se ha desarrollado resistencia al año de tratamiento (a pesar de ello es probable que ocurra a largo plazo, dada la experiencia**

existente con otros fármacos del mismo grupo, empleados en el tratamiento de la infección VIH).

7. ¿Qué desventajas o inconvenientes puede presentar respecto a las alternativas actualmente disponibles?
- **Precio de adquisición muy superior a lamivudina (5 veces mayor)**
  - **Se desconoce cuanto tiempo se mantiene la respuesta a adefovir y por tanto, la duración óptima del tratamiento.**

8. ¿Cree que sería de interés conocer la opinión de alguien en especial sobre la inclusión del fármaco en la Guía Farmacoterapéutica?

**Servicio de Digestivo. Podría ser interesante contactar con la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD) ya que puede tener algún grupo de trabajo centrado en hepatitis.**

## **B. EVIDENCIA SOBRE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD. EFICACIA Y SEGURIDAD**

9. Relacione seguidamente los ensayos clínicos en los que basa su solicitud.

<b>1ºAUTOR</b>	<b>CITA BIBLIOGRAFICA</b>
Marcellin P et al.	Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348: 808-816. <b>Estudio 437</b>
Hadziyannis SJ et al	Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348: 800-807. <b>Estudio 438</b>
Committee for Proprietary Medicinal Products	European Public Assessment Report (EPAR). Hepsera (Adevovir). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2002. CPMP/6102/02 <b>(datos del estudio 461 a las 48 semanas)</b>



2003 <b>(461)</b>	- <b>A10</b> - A10+ lamivudina 100 mg vo/24h (A+L)	Lamivudina 100 mg vo/24h	Respuesta virológica (reducción media de la carga viral) a las 48 semanas	(A10)= 3.06 log A+L= 2.93 log	0.05 log	No disponible
----------------------	---	--------------------------	---	----------------------------------	----------	---------------

**Estudios 437 y 438: pacientes con hepatitis crónica compensada que no eran resistentes a lamivudina**

El diseño de ambos estudios fue similar, si bien los pacientes del 437 eran HBeAg (+) y los del 438 eran HBeAg (-) o mutantes pre-core. Los resultados obtenidos son similares a los de lamivudina frente a placebo en HBeAg (+), si bien la actividad de ésta en los mutantes pre-core es limitada.

La dosis de adefovir 30 mg se desestima por eficacia similar a 10 mg pero más reacciones adversas.

En ambos estudios se continúa un segundo año de tratamiento de forma abierta y todos los pacientes que continúan reciben A10 o placebo. En un análisis intermedio (semana 72) en el 2º año de tratamiento se advierten reducciones adicionales de la carga viral y aumento del % pacientes con normalización GPT en el grupo de A10. No hay datos del grupo placebo.

VARIABLES secundarias evaluadas: respuesta virológica (carga viral), bioquímica (GPT) y serológica (seroconversión HbeAg y pérdida del HBeAg). Hay una mejora significativa en los grupos de tratamiento en ambos estudios.

**Estudio 461: pacientes con hepatitis B compensada resistentes a lamivudina.**

Este EC no ha sido publicado hasta el momento (sólo comunicaciones a congresos) por lo que no se puede analizar con profundidad.

Se desconoce la significación clínica de la reducción de la carga viral.

A la vista de los resultados de reducción de carga viral no hay diferencias entre continuar con lamivudina o suspenderla.

10. ¿Existen otros trabajos que no cumplan los criterios anteriormente exigidos (no ensayos clínicos controlados, o ensayos para otras indicaciones distintas de la solicitada), pero que Vd. desee aportar por alguna razón?.

Los siguientes trabajos no tienen la categoría de ensayos clínicos controlados doble ciego pero son interesantes porque incluyen a pacientes resistentes a lamivudina.

**Schiff E. Adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of chronic hepatitis B in patients pre and post-liver transplantation (OLT) with lamivudine-resistant (LAM-R) hepatitis B virus (HBV) patients (abstract 831). 53 Annual Meeting of the Association for the study of Liver Disease. Boston, Nov 1-5, 2002.**

**Schiff E. Adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of lamivudine resistant HBV (LAM-R) in post liver transplant (post-OLT) patients (abstract 94). Journal of Hepatology 2002; 36 (S1).**

Ambas comunicaciones corresponden al **estudio abierto 435**, realizado con 324 pacientes con hepatitis B crónica resistentes a lamivudina en situación pre o post- trasplante, a cuyo tratamiento se añade adefovir.

Variable principal: respuesta virológica (reducción de la carga viral) a las 48 semanas

Reducción media de la CV en pre-trasplante=4.1 log

Reducción media de la CV en post-trasplante=4.3 log

Se desconoce la significación clínica de la reducción de la carga viral en relación con la mejora histológica.

En los pacientes post-trasplantados se observaron cambios en la creatinina sérica basal que en algunos casos obligaron al abandono de tratamiento, si bien este grupo de pacientes tiene múltiples factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal.

**Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Hepsera (Adefovir). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2002. CPMP/6102/02**

**(datos preliminares del estudio 465)**

EC randomizado con 141 pacientes con hepatitis B resistentes a lamivudina.

- Grupo A (ciego): **hepatitis B compensada**: Adefovir 10 mg vo/24h+ lamivudina 100 mg vo/24h ó Lamivudina 100 mg vo/24 h. No hay datos publicados.
- Grupo B (abierto): **hepatitis B descompensada**: Adefovir 10 mg vo/24h+ lamivudina 100 mg vo/24h. Sólo se dispone de datos en este grupo ADF+LMV: reducción la carga viral de 4.6 log a las 52 semanas de tratamiento.

**Benhamou Y et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. Lancet 2001; 358: 718-23.**

Se trata del estudio piloto abierto 460i en 35 pacientes coinfectados con VIH y VHB resistente a lamivudina. Reciben tratamiento con Adefovir 10 mg vo/24h+

lamivudina 150 mg vo/12h. Variable principal: reducción la carga viral de 4.01 log a las 48 semanas de tratamiento.

11. Existe algún estudio sistemático que compare este fármaco con otras alternativas terapéuticas, como por ejemplo una revisión sistemática, un análisis de decisión o un metaanálisis

4No.

## **EFFECTIVIDAD**

12. ¿Cree Vd. que los resultados de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro ámbito?

**En principio los resultados son trasladables a la atención habitual en nuestro ámbito. No obstante es probable que el estudio de resistencia a lamivudina no esté disponible en todos los centros.**

## **E. EVALUACIÓN ECONÓMICA**

13. Para la indicación propuesta, y en el ámbito de su especialidad, por favor, especifique si Vd. cree que el nuevo fármaco:

**4Se añadirá al tratamiento actual para algunos subgrupos de pacientes (pacientes que sean resistentes o no respondan al tratamiento con lamivudina), aunque es probable que lo reemplace en algunos casos. Debe aclararse con los resultados de los estudios en marcha.**

14. Estimación del número de pacientes/año en los que se utilizaría el medicamento en un hospital medio.

**Aproximadamente el 20% de los pacientes que lleven 1 año en tratamiento con lamivudina (suponiendo que el fármaco se emplee como una segunda línea de tratamiento de la hepatitis B, en pacientes resistentes a lamivudina)**

15. ¿Existe algún estudio de evaluación económica, del tipo coste-efectividad, coste-utilidad, etc., para este fármaco? Por favor, reseñe más abajo la cita bibliográfica y aporte una fotocopia.

4no.

16. Coste total del tratamiento completo con el fármaco. (Si es de uso crónico, especificar el coste por mes, si la duración del tratamiento es muy variable, especificar el coste por día)

- 489 €/mes
- 5869 €/año

17. Coste del tratamiento estándar actual. Diferencias de coste absoluto.

COSTE TTO.LAMIVUDINA (ZEFFIX® comp 100 mg)

- 95 €/mes
- 1140 €/año
- **Diferencia= 394€/mes**

#### COSTE TTO INTERFERON ALFA 2A (ROFERON®)

Posología: 2,5 a 5,0 millones de UI/m<sup>2</sup> sc tres veces por semana, durante 4-6 meses.

- Presentación de 4.5 MUI, 6 jeringas 0.5 mL (dosis de 2.5 MU y superficie corporal 1.8), durante 24 semanas: **2192,64€**
- Presentación de 9 MUI, 6 jeringas 0.5 mL (dosis de 5 MU y superficie corporal 1.8), durante 24 semanas: **3746,52€**

#### COSTE TTO INTERFERON ALFA 2B (INTRONA®)

Posología: 5-10 millones de ui, 3 veces a la semana durante 4-6 meses.

- Presentación de 30 MUI, pluma multidosis, 6 dosis de 5 MU, durante 24 semanas: **2760,6€**
- Presentación de 60 MUI, pluma multidosis, 6 dosis de 10 MU, durante 24 semanas: **4977€**

18. Estimación de posibles ahorros/costes adicionales que puedan derivarse.  
No procede

## **F. CONCLUSIONES**

La Comisión de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía propone clasificar el fármaco en la **categoría D: se incluye en la GFT con recomendaciones específicas**: pacientes que hayan mostrado resistencia o intolerancia a lamivudina.