

## Entecavir

### Tractament de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis B

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Data 12/07/2007 Codi 13/07

### 1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

**Facultatiu que efectua la sol·licitud:** Dr. XXX

**Servei:** Hepatologia

**Justificació de la sol·licitud:** Tractament de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis B en adults amb malaltia hepàtica compensada i evidència de replicació activa, nivells d'alanina transferasa sèrica persistentment elevats i proves histològiques d'inflamació activa i/o fibrosi.

**Data recepció de la sol·licitud:** 14/06/2007

**Autors:** Elena Florensa, Joan Carles Juárez, Lourdes Girona

### 2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Entecavir

**Nom comercial:** Baraclude ®

**Laboratori:** Bristol Myers Squibb

**Grup terapèutic:** Nucleòsids y nucleòtids inhibidors de la transcriptasa inversa **Codi ATC:** J05AF

**Via d'administració:** oral

**Dispensació:** Ús hospitalari

**Via de registre:** centralitzat (EMEA)

Taula I

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost por unitat PVL amb IVA
Comprimits 0,5 mg	30	654637	15.07€
Comprimits 1 mg	30	654638	15.5 €

### 3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 3.1 Mecanisme d'acció.

Entecavir és un nucleòsid anàleg de guanosina amb activitat sobre la polimerasa del VHB, es fosforila eficaçment a la forma activa trifosfat (TP), la qual té una semivida intracel·lular de 15 hores. Al competir amb el seu substrat natural desoxiguanosina-TP, inhibeix funcionalment les 3 activitats de la polimerasa viral: (1) *priming* de la polimerasa del VHB, (2) transcripció inversa de la cadena (-) de l'ADN a partir de l'ARN missatger pregenòmic i (3) síntesi de la cadena (+) de l'ADN del VHB. La  $K_i$  d'entecavir-TP per l'ADNpolimerasa del VHB és de 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entecavir TP és un inhibidor dèbil de les ADN-polimerases  $\alpha$ ,  $\beta$ i cel·lulars amb valors de la  $K_i$  entre 18 y 40  $\mu\text{M}$ . A més, una exposició elevada a entecavir no va tenir efectes adversos rellevants sobre la polimerasa  $\gamma$  ni sobre la síntesi de l'ADN mitocondrial en cèl·lules HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

#### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

AEMPS i EMEA:

- Tractament de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis B a adults amb malaltia hepàtica compensada i evidència de replicació vírica activa, concentracions de ALT sèriques elevades i proves histològiques d'inflamació activa i/o fibrosi.

FDA: Idem a EMEA

### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Entecavir s'ha de prendre per via oral, una vegada al dia.

- ✓ **Pacients sense tractament previ amb nucleòsids:** la dosi recomanada és de 0,5 mg una vegada al dia, amb o sense aliments.
- ✓ **Pacients resistents a lamivudina** (és a dir, amb indicis de virèmia durant el tractament amb lamivudina o amb mutacions que confereixen resistència a la lamivudina: la dosi recomanada és d'1 mg una vegada al dia en dejú (més de 2 hores abans o més de 2 hores després d'un àpat)

Es desconeix la duració òptima del tractament. Per la interrupció del tractament s'ha de tenir en compte el següent:

- ✓ **En pacients HBeAg positius**, s'ha d'administrar el tractament al menys fins que es produeixi la seroconversió HBe (pèrdua de HBeAg y de l'ADN del VHB junt amb detecció d'anticòssos HBe en dues mostres consecutives de sèrum separades com a mínim 3 - 6 mesos) o fins la seroconversió HBs o fins que hi hagi proves de pèrdua d'eficàcia.
- ✓ **En pacients HBeAg negatius**, el tractament s'ha d'administrar al menys fins que es produeixi la seroconversió HBs o fins que hi hagi proves de pèrdua d'eficàcia. Amb tractaments prolongats durant més de dos anys, es recomana una reavaluació periòdica per assegurar que continuar el tractament segueix sent apropiat pel pacient.

### 3.4 Farmacocinètica.

**Absorció:** Entecavir s'absorbeix amb rapidesa i les concentracions plasmàtiques màximes s'assoleixen entre 0,5 i 1,5 hores després de l'administració.

**Distribució:** El volum de distribució d'entecavir estimat supera l'aigua corporal total. La unió a proteïnes plasmàtiques in vitro és aproximadament del 13%.

**Metabolisme i eliminació:** Entecavir no és un substrat, un inductor ni un inhibidor dels enzims del citocrom P450. Per tant, és improbable que es produeixin interaccions farmacològiques mediades pel CYP450 amb l'entecavir. Després d'assolir els nivells màxims, les concentracions plasmàtiques d'entecavir es van reduir de manera biexponencial amb una semivida d'eliminació terminal d'aproximadament entre 128 i 149 hores. Entecavir s'elimina predominantment via renal i la recuperació urinària de fàrmac intacte en estat d'equilibri és aproximadament del 75% de la dosi. L'aclariment renal és independent de la dosi i oscil·la entre 360 i 471 ml/min, el que indica que entecavir pateix filtració glomerular i secreció tubular neta.

### 3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Taula II

Nom	interfero pegilat alfa 2 a	lamivudina	adefovir	entecavir
Presentació	xeringa precarregada 180 mcg y 130 mcg	comp 100 mg	comp 10 mg	comp 0,5 mg comp 1 mg
Posologia	180 mcg /setmana sc	100 mg/dia vo	10 mg/dia vo	- 0,5 mg/dia vo (pac. sense tractam. previ amb nucleòsids) - 1 mg/dia vo (pac. resist a lamivudina)
Característiques diferencials	-Administració SC -Mala tolerància -Duració limitada a 48 setmanes -Elevat cost	-Aprovat en malaltia hepàtica descompensada -Duració de tractament fins seroconversió o pèrdua d'eficàcia -Se li atribueix alta aparició de resistències: 14% a l'any, 69% a s 5 anys (s'ha associat a descompensació ràpida) -Molt bona tolerància -Cost menor -Toxicitat mitocondrial	-Se li atribueix menor número de resistències que lamivudina: 0% a l'any, 3% als 2 anys, 11% als 3 anys, 18% als 4, 29% als 5 anys. La resistència respon a lamivudina -Duració de tractament fins seroconversió o pèrdua d'eficàcia. -Associat a toxicitat renal	

#### 4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

##### 4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Principalment destaquen 3 assaigs clínics amb un total de 1656 pacients avaluats

##### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula III

Ting-Tsung Chang et al. N Engl J Med 2006; 354 (10): 1001-10

-Nº de pacients:715  
-Disseny: assaig clínic fase III, aleatoritzat, doble cec amb doble simulació.  
-Tractament: Entecavir 0,5 mg (357 pacients) vs lamivudina 100 mg (358 pacients.)  
-Criteris d'inclusió: pacients  $\geq 16$  anys amb hepatitis B crònica (HBeAg + ), sense teràpia prèvia amb antivíric anàleg de nucleòsid o nucleòtid.  
-Criteris d'exclusió: coinfecció amb HIV, hepatitis C o D o presència d'altres patologies hepàtiques.  
-Tipus d'anàlisi: no inferioritat respecte lamivudina i en segon lloc test de superioritat

###### Resultats

Variable avaluada	Entecavir (N=357)	Lamivudina (N=358)	P	Diferència absoluta del risc ( 95%IC)
<b>Resultat principal:</b> - % pacients amb millora histològica (reducció de $\geq 2$ punts en la puntuació de necroinflamació de Knodell sense empitjorament de la fibrosi)	72%	62%	P= 0.009	9.9 (2.6 -17.2)
<b>Resultats secundaris d'interès:</b> - HBV DNA < 300 còpies/ml per PCR a les 48 setmanes (% pacients)	67%	36%	P< 0.001	30.3 (23.3 - 37.3)
- Canvi mig en HBV DNA respecte el basal en PCR a les 48 setmanes ( log còpies/ml)	-6.9 $\pm$ 2	-5.4 $\pm$ 2.6	P< 0.001	- 1.52 (-1.78 a -1.27)
- Pèrdua de HBeAg a les 48 set.(%)	22%	20%	P= 0.45	2.3 (-3.7 a 8.3)
- Seroconversió HBeAg a les 48 set.(%)	21%	18%	P= 0.33	2.9 (-2.9 a 8.7)
- Resposta bioquímica: normalització d'ALT a les 48 setmanes (% pacients)	68%	60%	P= 0.02	8.4 (1.3 -15.4)

Taula IV

Ching-Lung Lai et al. N Engl J Med 2006; 354 (10): 1011-20

-Nº de pacients:648  
-Disseny: assaig clínic fase III, aleatoritzat, doble cec amb doble simulació. Duració 48 setmanes  
-Tractament: Entecavir 0,5 mg (pacients) vs lamivudina 100 mg (pacients.)  
-Criteris d'inclusió: pacients  $\geq 16$  anys amb hepatitis B crònica (HBeAg - i AchBe + ), sense teràpia prèvia amb antivíric anàleg de nucleòsid o nucleòtid amb activitat per l'hepatitis B.  
-Criteris d'exclusió: coinfecció amb HIV, hepatitis C o D o presència d'altres patologies hepàtiques.

###### Resultats

Variable avaluada	Entecavir (N= 325)	Lamivudina (N=313)	P	( 95%IC)
<b>Resultat principal:</b> - % pacients amb millora histològica (reducció de $\geq 2$ punts en la puntuació de necroinflamació de Knodell sense empitjorament de la puntuació de fibrosi de knodell)	70%	61%	P= 0.01	9.6 (2 - 17.3)
<b>Resultats secundaris d'interès:</b> - ADN VHB < 300 copies/ml per PCR a les 48 setmanes (% pacients)	90%	72%	P< 0.001	18. (12.3 - 24.2)
- Canvi mig en ADN VHB respecte el basal en PCR a les 48 setmanes (log còpies/ml)	-5 $\pm$ 1.7	-4.5 $\pm$ 1.9	P< 0.001	-0.43 (-0.6 a -0.3)
- Resposta bioquímica: normalització d'ALT (% pacients)	78%	71%	P= 0.045	6.9 (0.2 - 13.7)

Taula V

Morris Sherman et al. Gastroenterology 2006; 130 (7): 2039-2049				
-Nº de pacients:293 -Disseny: assaig clínic fase III, aleatoritzat, doble cec amb doble simulació. Duració 48 setmanes -Tractament: Entecavir 1 mg (141 pacients) vs lamivudina 100 mg (145 pacients) -Criteris d'inclusió: pacients ≥16 anys amb hepatitis B crònica (HBeAg +) que estaven rebent lamivudina i eren refractaris a aquesta teràpia. -Criteris d'exclusió: coinfecció amb HIV, hepatitis C o D o presència d'altres patologies hepàtiques. Teràpia prèvia amb anàlegs de nucleòtids diferents a lamivudina durant 12 setmanes o més o durant els 6 mesos previs a la randomització.				
Resultats				
Variable avaluada	Entecavir (N=141)	Lamivudina (N=145)	P	( IC)
<b>Resultat principal:</b>				
- % pacients amb millora histològica (reducció de ≥ 2 punts en la puntuació de necroinflamació de Knodell sense empitjorament de la puntuació de fibrosi de knodell)	55%	28%	P<0.0001	(13.6 – 40.9) (IC 97.5%)
- Assoliment de la variable composta definida com: ADN VHB< 0.7 MEq/ml i ALT < 1.25 x ULN a la setmana 48	55%	4%	P<0.0001	(40.4 – 60.6) (IC 97.5%)
<b>Resultats secundaris d'interès:</b>				
- ADN VHB < 300 còpies/ml per PCR a les 48 setmanes (% pacients)	19%	1%	P<0.0001	(11.0 – 24.5) (IC 95%)
- Canvi mig en ADN VHB respecte el basal en PCR a les 48 setmanes (log còpies/ml)	-5.11± 2.2	-0.48± 1.97	P<0.0001	(-4.79 a -4.0) (IC 95%)
- Pèrdua de HBeAg a les 48 set.(%)	10%	3%	P= 0.0278	(0.7 – 12.2) (IC 95%)
- Seroconversió HBeAg a les 48 set.(%)	8%	3%	P= 0.06	(-0.1 – 10.2) (IC 95%)
- Resposta bioquímica: normalització d'ALT (% pacients)	61%	15%	P<0.0001	(40.4 – 60.6) (IC 95%)

En quant als resultats de resistències als dos primers assaigs:

Taula VI

	Ching-Lung Lai et al. % de pacients		Chang TT et al % de pacients	
	Entecavir	Lamivudina	Entecavir	lamivudina
Resistències	2	8 (71 % ADN polimrasa)	2	18 (80% ADN polimerasa)

A l'estudi de Morris Sherman et al la resistència entecavir va ser < 2%.

#### 4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- No hi ha estudis que comparin amb adefovir i interferó
- Els estudis presenten una duració limitada (48 setmanes). Hi han dubtes de seguretat a llarg termini.
- Els resultats són positius des del punt de vista bioquímic i histològic però es desconeix la rellevància clínica.

#### 4.3 Avaluació de fonts secundàries

- La revista Prescrire indica que entecavir sembla superior que lamivudina segons els criteris biològics. Hi ha dubtes sobre el risc carcinogènic del fàrmac a llarg termini.

## 5.- AVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Els efectes adversos més freqüents van ser: cefalea (20%), infeccions del tracte respiratori superior dolor abdominal, grip, nasofaringitis, dispèpsia, fatiga, dolor d'esquena, artràlgies, diarrea, insomni, tos, nàusea i miàlgia. La freqüència va ser similar en els grups tractats amb el fàrmac o amb lamivudina.

Taula VI. Resum dels efectes adversos dels 3 assaigs clínics

	Ching-Lung Lai et al. % de pacients		Chang TT et al. % de pacients		Morris Sherman et % de pacients	
Sense EA	76	79	86	84	85	81
EA greu	6	8	8	8	10	8
Discontinució per EA	2	3	<1	3 (s)	1	7
ALT > x10 el valor normal	<1	2	3	6	-	--
ALT > x5 el valor normal	2	3	10	17 (s)	--	--
Mort	< 1 (2pac)	0	0	<1	<1	1

EA: efectes adversos. Pac: pacients, (s): significatiu

Entecavir

Lamivudina

Cal considerar, que hi ha dades de carcinogenicitat en models animals, fet que no s'ha confirmat en humans.

### 5.4. Precaucions d'ús en casos especials

#### Precaucions d'ús:

-Insuficiència renal: L'aclariment d'entecavir disminueix amb la reducció de l'aclariment de creatinina. Es recomana ajustar la dosi en pacients amb un aclariment de creatinina < 50 ml/min, inclosos els pacients en hemodiàlisi peritoneal ambulatoria contínua tal i com es mostra a la taula següent:

Aclariment de creatinina (ml/min)	Dosi d'entecavir	
	No tractats prèviament amb nucleòsids (0,5 mg/dia)	Resistents a lamivudina (1 mg/dia)
30-49	0,25 mg/dia	0,5 mg/dia
10-29	0,15 mg/dia	0,3 mg/dia
< 10 hemodiàlisi	0,05 mg/dia	0,1 mg/dia

- No és necessari ajustar la dosi en funció de l'edat ni en pacients amb insuficiència hepàtica.

**Contraindicacions:** hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients (conté lactosa)

**Interaccions:** Degut a que entecavir s'elimina predominantment pel ronyó, l'administració simultània de fàrmacs que redueixin la funció renal o competeixin per la secreció tubular activa pot augmentar les concentracions sèriques de qualsevol dels dos fàrmacs. Amb excepció de lamivudina, adefovir, dipivoxil i tenofovir, no s'han avaluat els efectes de l'administració simultània d'entecavir amb fàrmacs que s'excreten per via renal o que afecten la funció renal. Es vigilarà acuradament els pacients per detectar esdeveniments adversos quan l'entecavir s'administri amb aquests fàrmacs.

## 6. AREA ECONÓMICA

FÀRMAC	Lamivudina 100mg	Adefovir 10mg	Entecavir 0.5mg	Entecavir 1mg
Posologia	1comp/día	1comp/día	1comp/día	1comp/día
Preu (PVL+IVA)*	1,94 €	13,94 €	15,00 €	15,50 €
Cost tractament (any)	708 €	5.089 €	5.475 €	5.657 €
<b>Impacte pressupostari (1 pac/any)</b>		<b>4.381 € (A vs L)</b>	<b>4.767 € (E vs L)</b> <b>386 € (E vs A)</b>	<b>4.949 € (E vs L)</b> <b>568 € (E vs A)</b>
<b>Impacte pressupostari anual, segons dades d'utilització de l'HUVH*</b>			<b>452.865 € (E vs L)</b> <b>23.160 € (E vs A)</b> <b>476.025 €</b>	<b>470.155 € (E vs L)</b> <b>34.080 € (E vs A)</b> <b>504.235 €</b>

\*Des de l'1 de gener de 2007, a l'hospital s'han tractat de forma ambulatoria uns 95 pacients amb lamivudina, i uns 60 amb adefovir. Pel càlcul de l'impacte pressupostari, s'ha suposat el pas de 95 pacients amb lamivudina a entecavir, i de 60 pacients amb adefovir a entecavir

## 7.- AREA DE CONCLUSIONS.

### 8.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

En l'actualitat hi ha dubtes en les pautes de tractament farmacològic de l'hepatitis B crònica, com quin és el fàrmac més adequat de rescat, la possibilitat de tractament combinat, la duració del tractament i altres.

L'entecavir és un potent inhibidor de la ADN polimerasa del VHB. En els pacients amb hepatitis B crònica tant positius com negatius pel HBeAg, les taxes de millora histològica, virològica i bioquímica són significativament més altes a les 48 setmanes amb entecavir que amb lamivudina. El perfil de seguretat dels dos fàrmacs és similar, i no existeixen dades indicatives de resistència vírica a l'entecavir.

Els estudis *in vitro* mostren que les mutacions que generen resistència a lamivudina, disminueixen l'activitat a entecavir, malgrat això, la dosis de 1 mg sembla que genera concentracions suficients com per produir inhibició del VHB.

### 8.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

L'evidència mostra a l'entecavir com un fàrmac eficaç tant en primera com en segona línia al tractament de la infecció crònica per VHB. Malgrat això, en espera de resultats a més llarg termini i de conèixer els resultats d'altres pautes combinades i noves molècules, seria recomanable considerar aquest fàrmac com una alternativa de segona línia en malalts tractats prèviament amb lamivudina en els que hagi fracassat aquest tractament.

## 8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Ficha técnica de Baraclude®. 2007.
2. Ting-Tsung Chang et al. N Engl J Med 2006; 354 (10): 1001-10
3. Ching-Lung Lai et al. N Engl J Med 2006; 354 (10): 1011-20
4. Morris Sherman et al. Gastroenterology 2006; 130 (7): 2039-2049
5. Anonimo. Entecavir. Prescrire 2007; 283: 336