

Tenofovir disoproxil fumarat

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

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 12 /03 /2009 Codi 07 /09

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

Facultatiu que efectua la sol·licitud:

Servei: Hepatologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis B (VHB) 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: Gener 09

Autors: Joan Carles Juárez, Sònia Terradas, Lourdes Girona

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Tenofovir disoproxil fumarato

Nom comercial: Viread ®

Laboratori: Gilead

Grup terapèutic: Nucleòsids i 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 245 mg de TFV disoproxil	30	8184354	300,00 €

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

L'hepatitis B crònica (HBC) es defineix com una malaltia necroinflamatòria del fetge causada per infecció persistent del virus de l'hepatitis B (VHB). L'HBC pot dividir-se en HBC amb HbeAg+ i HBC HbeAg-. Aquests dos tipus inclouen implicacions clíniques i terapèutiques. L'HbeAg- presenta una major taxa d'incidència de cirrosi hepàtica, amb una mutació al genoma del VHB que impedeix la síntesi de l'antigen però no la replicació viral, amb elevació de l'ADN i de la ALT.

L'evolució a hepatocarcinoma és la principal complicació, relacionat amb les concentracions d'ADN víric més que per la positivitat al HbeAg; concentracions de transaminases i cirrosi.

Actualment el paràmetre més significatiu utilitzat per valorar la resposta farmacològica es basa en la reducció de la càrrega viral (CV). Concretament en pacients HbeAg+ la resposta al tractament es basarà en la seroconversió a anti-Hbe i disminució o absència de CV. En pacients amb HbeAg-, serà l'indetectibilitat de la CV.

Pel tractament de la HBC es disposa d'interferons, anàlegs de nucleòsids i nucleòtids (AN). No hi ha recomanacions específiques, però l'interferò sembla que s'utilitzaria en pacients HbeAg+, amb baixa CV i transaminases també baixes. Pacients amb CV altes serien candidats a rebre AN.

Actualment al nostre hospital s'utilitzen, per ordre de prioritat els antivírics: lamivudina (1^o linea), adefovir, i també tenofovir (TFV) (útil en pacients VIH) i entecavir (de rescat, també en pacients VHC positius).

El Tenofovir (TFV) disoproxil fumarat es transforma a TFV disoproxil, un nucleòtid de amb activitat sobre la polimerasa del VHB, es fosforila eficaçment a la forma activa trifosfat (TP), la qual té una semivida intracel·lular de 10-50 hores. Aquest fàrmac, inhibeix principalment l'ADN polimerasa i impedeix la síntesi de la cadena (+) de l'ADN del VHB per terminació prematura de la mateixa al substituir l'anàleg natural timidina.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS i EMEA:

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

A pediatria no té indicació

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La dosi de TFV per via oral és de 245 mg/24h amb els àpats.

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

- ✓ **En pacients HBeAg positius**, s'ha d'administrar el tractament almenys durant 6-12 mesos, fins que es produeixi la seroconversió HBe (pèrdua de HBeAg i de l'ADN del VHB junt amb detecció d'anticossos HBe) o fins la serconversió dels HBs o si es produeix una pèrdua d'eficàcia.
- ✓ **En pacients HBeAg negatius**, el tractament s'ha d'administrar almenys fins que es produeixi la seroconversió dels HBs o fins que hi hagi proves de pèrdua d'eficàcia. Si el tractament es prolonga més de 2 anys es recomana la reevaluació per confirmar.

La dosificació en insuficiència renal és de:

ClCr= 50-80: 245 mg /24h

ClCr= 30-49 : 245 mg/ 48h

ClCr<30= 245/ 72-96 h

ClCr en hemodiàlisi: 245 mg 7 dies post hemodiàlisi.

3.4 Farmacocinètica

Absorció: TFV disoproxil fumarat es converteix en TFV i les concentracions plasmàtiques màximes s'assoleixen entre 1- 2 h de l'administració sense o amb aliments. Els greixos augmenten la biodisponibilitat fins un 40%.

Distribució: El volum de distribució estimat és de 800 ml/kg.

Metabolisme i eliminació: TFV no és un substrat, ni inductor ni un inhibidor dels enzims del citocrom P450. Per tant, és improbable que es produeixin interaccions farmacològiques

mediades pel CYP450. S'elimina predominantment via renal fins un 70-80% de la dosi de forma inalterada per secreció tubular activa. La $t_{1/2}$ es de 12-18 h.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

Taula II

Nom	interfero pegilat alfa 2 a	lamivudina	adefovir	entecavir	Telbivudina	Tenofovir
Presentació	xeringa precarregada 180 mcg y 130 mcg	comp 100 mg	comp 10 mg	comp 0,5 mg comp 1 mg	Comp 600 mg	Comp 245 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)	600 mg/dia	245 mg/ dia
Característiques diferencials	-Administració SC -Mala tolerància -Duració limitada a 48 setmanes -Elevat cost -No provoca resistències	-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% als 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	-Bona resposta vs lamivudina -Alt perfil gnetètic (baixa incidència de resistències)	-Resultats satisfactoris al dos anys -Bona tasa de resposta i ràpida	-Bona resposta - Sense resistència creuada amb la resta d'anàlegs de nucleòsid -toxicitat renal

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Principalment destaquen dos assaigs clínics, recopilats en una mateixa publicació (estudi 102 i 103).

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Els resultats del estudis són a les 48 setmanes;

Taula III

Marcellin P et al. N Engl J Med 2008; 359: 2442-455.				
-Nº de pacients: Estudi 102; pacients avaluats: 266. Estudi 103; pacients avaluats: 375 -Disseny: assaig clínic fase III, aleatoritzat, doble cec. 48 setmanes de duració. -Tractament: TFV 245 mg oral (683 pacients) vs Adefovir 10 mg oral (687pacients.) durant 48 setmanes -Criteris d'inclusió: pacients ≥ 18 i < 69 anys amb hepatitis B crònica (HBeAg +/ HBeAg -) compensada amb menys de 12 setmanes de teràpia prèvia amb antivíric anàleg de nucleòsi. -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 : Pacients HBeAg positiu:				
Variable avaluada	ADF (N=90)	TFV (N=176)	P	Diferència absoluta del risc (95%IC)
Resultat principal: -Resposta terapèutica (reducció del ADN VHB < 400 còpies/ml i reducció de 2 punts en la puntuació necroinflamàtoria de l'índex de Knodell; % pacients (número de pacients).	12 (11)	66 (117)	<0.001	55 (45-64) (NNT= 2)
Resultats secundaris d'interès; % de pacients (numero de pacients):				
-Resposta histològica	68 (61)	74 (176)	ns	--
- ADN del VHB < 400 còpies/ml	13 (12)	76 (134)	< 0,001	63 (54-72) NNT=2
-Resposta bioquímica: normalització d'ALT	54 (49)	68 (115)	0,03	14 (1,1-26,1) NNT= 8
-Aclariment HBeAg	18 (14)	21(32)	ns	--
-Pèrdua de HBs Ag	0	3,2 (5)	0,02	--

Resultats : Pacients HbeAg negatius:				
Variable avaluada	ADF (N=125)	TFV (N=250)	P	Diferència absoluta del risc (95%IC)
Resultat principal: -Resposta terapèutica (reducció del ADN VHB < 400 còpies/ml i reducció de 2 punts en la puntuació necroinflamàtoria de l'índex de Knodell; % pacients(numero de pacients).	49 (61)	71 (177)	<0.001	23 (11,8 – 32,6) (NNT= 5)
Resultats secundaris d'interès; % de pacients (numero de pacients):				
-Resposta histològica	69 (86)	72 (181)	ns	--
- ADN del VHB < 400 còpies/ml	63 (79)	93 (233)	<0,001	30 (21-39) (NNT=4)
-Resposta bioquímica: normalització d'ALT (% pacients)	77 (91)	76 (180)	ns	
-Aclariment HBeAg (% pacients)	---	----		
-Pèrdua de HBs Ag	0	0		

Dels resultats destaca una bona resposta completa en els dos grups i una disminució de l'ADN del VHB significativa en pacients naïve.

L'anàlisi de resistències realitzades als dos estudis no va mostrar mutacions associades a TFV. Estudis in vitro, mostren que soques resistents a lamivudina i telbivudina mostren sensibilitat a TFV. També les soques resistents a entecavir, podrien ser sensibles a TFV.

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

- No hi ha estudis comparatius amb pacients tractats amb altres alternatives farmacològiques, com lamivudina, entecavir i telbivudina.
- La resposta histològica va ser similar a les 48 setmanes.
- Encara no hi ha dades publicades de més de la duració dels estudis, malgrat que s'han comunicat resultats a les 96 setmanes (prolongació dels estudis anteriors).

4.3. Avaluació de fonts secundàries

- El *Scottish Medicines Consortium* (SMC), considera el TFV com una opció terapèutica equivalent o superior a la lamivudina. Ha aprovat el seu ús a l'indicació sol·licitada.
- Les guies clíniques recentment publicades (*Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update*) mostren al TFV com una opció més de tractament. La selecció d'una de les molècules es deixa lliure, basat en criteris d'evolució de la malaltia, rapidesa d'acció de l'antivíric, resistència, efectes adversos i cost.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

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

A la taula es mostren el efectes descrits a la publicació dels estudis en Fase III

Table 3. Clinical Adverse Events and Laboratory Abnormalities.

Variable	Tenofovir DF (N= 426)	Adefovir Dipivoxil (N= 215)
	no. (%)	
Adverse events*		
Any adverse event	317 (74)	158 (73)
Headache	55 (13)	30 (14)
Nasopharyngitis	42 (10)	24 (11)
Nausea	40 (9)	6 (3)
Fatigue	36 (8)	16 (7)
Upper abdominal pain	30 (7)	11 (5)
Back pain	30 (7)	10 (5)
Diarrhea	28 (7)	11 (5)
Dizziness	24 (6)	7 (3)
Procedural pain	16 (4)	12 (6)
Pharyngolaryngeal pain	15 (4)	11 (5)
Upper respiratory tract infection	13 (3)	11 (5)
Grade 2–4 adverse events	128 (30)	68 (32)
Serious adverse events	27 (6)	14 (7)
Serious adverse events considered to be related to study drug†	7 (2)	5 (2)
ALT flare‡	6 (1)	4 (2)
Thrombocytopenia	1 (<1)	0 (0)
Toxic myopathy	0 (0)	1 (<1)
Adverse event leading to discontinuation of study drug	5 (1)	3 (1)
Laboratory abnormalities		
Grade 3 ALT (>5–10× ULN) and 2×baseline value§	13 (3)	2 (1)
Grade 4 ALT (>10× ULN) and 2×baseline value§	11 (3)	4 (2)
Confirmed serum creatinine increase of ≥0.5 mg/dl above baseline value	0	1 (<1)
Confirmed creatinine clearance <50 ml/min	0	0

* Individual adverse events occurring in more than 5% of patients are listed separately. ALT denotes alanine aminotransferase, and ULN upper limit of the normal range.

† Serious adverse events that were considered while investigators were unaware of treatment assignments to be related to a study drug and occurring in any patient are listed separately.

‡ An ALT flare included increased ALT, aspartate aminotransferase, or both, and hepatitis B infection.

§ The severity of this laboratory abnormality was graded according to criteria adapted from the Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Els efectes adversos més freqüents van ser: cefalea, trastorns gastrointestinals i augment d'ALT. Las dades de seguretat a llarg termini en pacients amb HB són desconegudes. Resta pendent el resultat de l'estudi a llarg termini.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Consulteu fitxa tècnica a: www.agemed.es. Destaca principalment l'especial precaució en pacients amb insuficiència renal.

5.3. Seguretat en errors de medicació

L'especialitat és la mateixa que l'utilitzada a la infecció per VIH, amb la mateixa dosificació. No hi ha problemes de confusió.

6. ÀREA ECONÒMICA

FÀRMAC	Lamivudina 100mg	Adefovir 10mg	Entecavir 0.5mg	Entecavir 1mg	Tenofovir 245 mg
Posologia	1comp/día	1comp/día	1comp/día	1comp/día	1comp/día
Preu (PVL+IVA)*	1,94 €	13,94 €	15,00 €	15,50 €	10,00 €
Cost tractament (any)	708 €	5.089 €	5.475 €	5.657 €	3.650 €
Impacte pressupostari (1 pac/any)		4.381 € (A vs L)	4.767 € (E vs L) 386 € (E vs A)	4.949 € (E vs L) 568 € (E vs A)	2.942 € (T vs L) -1.439 € (T vs A) -1.825 € (T vs E 0.5) -2.007 € (T vs E 1)

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

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

En l'actualitat, tal i com es va comentar en avaluacions anteriors d'altres antivírics, encara 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.

Anteriorment, s'han acceptat entecavir i telbivudina. TFV és útil en pacients VIH positius amb Hepatitis B crònica i també podria ser útil en pacients resistents a lamivudina substituint a les indicacions de l'adefovir. TFV s'ha d'incloure protocolitzat, amb la resta de principis actius, a la Guia Farmacoterapèutica de l'Hospital.

L'annexe I inclou una taula comparativa publicada recentment de totes les alternatives farmacològiques.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Fitxa tècnica de Viread ®. 2007 Consultada en www.agemed.es
2. Marcellin P et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 2442-55.
3. Liaw Yun-Fan et al. Asian_Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology* 2008.
4. Keeffe EB et al. Report of an international workshop : roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-7.
5. Kanwal F et al. Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (9): 2076-89.
6. Keeffe EB. Chronic Hepatitis B: Preventing, Detecting, Managing viral Resistance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 268-74.
7. Youn-Fan Liaw, Chia-Ming Chu: Hepatitis B virus infection. *The Lancet* 2009; 582-92
8. Ching-Lung Lai, Man-Fung Yuen. Chronic Hepatitis B- New Goals, New treatment. *N Engl J Med* 2009; 359: 2488-91

Annexe I

	Lamivudine		Adefovir		Entecavir		Telbivudine		Tenofovir		Pegylated interferon alfa-2a	
	e+	e-	e+	e-	e+	e-	e+	e-	e+	e-	e+	e-
Dose/route	10 mg/ day orally	10 mg/ day orally	10 mg/ day orally	10 mg/ day orally	0-5 mg/ day orally	0-5 mg/ day orally	600 mg/ day orally	600 mg/ day orally	300 mg/ day orally	300 mg/ day orally	180 µg/week subcutaneous	180 µg/week subcutaneous
Cost (US\$/year per person)*	2482	2482	6647	6647	8694	8694	5924	5924	5811	5811	18480	18480
HBV-DNA (PCR)												
Log reduction at year 1†	5.4	4.5	3.6 (1.0)	3.7 (1.4)	6.9	5.0	5.7	4.4	6.5	4.5	4.5	4.1
Undetectable at year 1†	40%	72%	21% (0%)	61% (0%)	67%	90%	60%	88%	76%	93%	25%	63%
HBeAg seroconversion at year 1†	20%	-	12% (6%)	-	21%	-	23%	-	21%	-	32%	-
Drug resistance												
Year 1	11-14%	6-27%	0%	0%	0%	0%	5%	2%	0	0	0	0
Year 2	40%	26-54%	..	3%	0%	0%	25%	11%	0	0	-	-
Year 3	56%	57%	..	11%	~1%	~1%	-	-
Year 5	69%	65%	20%	29%	1.2%	1.2%	-	-
Other side-effects	Negligible	Negligible	Creatinine increase	Creatinine increase	Negligible	Negligible	Increase in CK	Increase in CK	Negligible	Negligible	Various, unpleasant	Various, unpleasant

CK=creatinine kinase, e=hepatitis B e antigen, -- not applicable. *From Hoofnagle and colleagues.¹³ †Data in brackets refer to untreated controls.

Table: Comparison of the drugs used in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B