

Telbivudina

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

Informe d'avaluació a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 12/06/2008 Codi 14/08

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 (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: 10/04/08

Autors: Joan Carles Juárez, Berta Renedo, Lourdes Girona Brumos

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Telbivudina

Nom comercial: Sebivo®

Laboratori: Novartis

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

Via d'administració: oral

Dispensació: Ús hospitalari

Via de registre: centralitzat (EMA)

Taula I

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat PVL amb IVA
Comprimits 600 mg	28	6590515	378,56 €

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 l'ALT.

L'evolució a hepatocarcinoma és la principal complicació, relacionada amb les concentracions d'ADN víric més que amb la positivitat a l'HbeAg, concentracions de transaminasses i cirrosi.

Actualment el paràmetre més significatiu utilitzat per a valorar la resposta farmacològica és 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 la indetectabilitat de la CV.

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

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

La telbivudina (TBV) és un nucleòsid anàleg de timidina (L-enantiomer) amb activitat sobre la polimerasa del VHB, que es fosforila eficaçment a la forma activa trifosfat (TP), la qual té una semivida intracel·lular de 14 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. També té certa capacitat d'inhibició de la cadena (-) de l'ADN –igual que la lamivudina- però amb menor potència, tanmateix, lamivudina no inhibeix la síntesi de la cadena (+) de l'ADN. Es diferencia estructuralment de lamivudina per la presència d'un grup hidroxil a la posició 3' de l'estructura química de la β -L-2'-desoxirribosa donant-li, teòricament, una major activitat. La TBV es proposa per al tractament de la HBC activa i compensada en adults.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de 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 fibrosis
- FDA: Idem a EMEA.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La dosi de TBV per via oral és de 600 mg/24h amb o sense 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 fins que es produeixi la seroconversió HBe (pèrdua de HBeAg y de l'ADN del VHB junt amb detecció d'anticossos HBe en dues mostres consecutives de sèrum separades com a mínim 3 - 6 mesos) o fins a la seroconversió HBs o fins que hi hagi proves de pèrdua d'eficàcia.
- ✓ **En pacients HBeAg negatius**, el tractament s'ha d'administrar almenys fins que es produeixi la seroconversió HBs o fins que hi hagi proves de pèrdua d'eficàcia.

La dosificació en insuficiència renal és:

CICr= 30-49: 600 mg/48h

CICr<30 : 600 mg/72h

3.4 Farmacocinètica.

Absorció: TBV s'absorbeix amb rapidesa i les concentracions plasmàtiques màximes s'assoleixen entre 1-4 h després de l'administració (mitjana 2h). L'estat d'equilibri estacionari s'assoleix als 5-7 dies de tractament.

Distribució: El volum de distribució estimat supera l'aigua corporal total. La unió a proteïnes plasmàtiques *in vitro* és aproximadament del 3.3%.

Metabolisme i eliminació: TBV 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 i la recuperació urinària de fàrmac intacte als 7 dies en estat d'equilibri és aproximadament del 42% de la dosi.

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

Nom	interfero pegilat alfa 2 a	lamivudina	adefovir	entecavir	Telbivudina
Presentació	xeringa precarregada 180 mcg y 130 mcg	comp 100 mg	comp 10 mg	comp 0,5 mg comp 1 mg	Comp 600 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
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 genètic (baixa incidència de resistències)	-Resultats satisfactoris al dos anys -Bona taxa de resposta i ràpida

Taula II

4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Principalment destaca un assaig clínic amb un total de 1370 pacients avaluats

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula III

Ching-Lung Lai et al. N Engl J Med 2007; 357: 2576-88. ESTUDI GLOBE				
-Nº de pacients:1370				
-Disseny: assaig clínic fase III, aleatoritzat, doble cec amb doble simulació.				
-Tractament: TBV 600 mg oral (683 pacients) vs lamivudina 100 mg oral (687pacients.) durant 52 setmanes				
-Criteris d'inclusió: pacients ≥16 anys amb hepatitis B crònica (HBeAg +/ 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 : Pacients HBeAg positiu: 921				
Variable avaluada	TBV (N=458)	Lamivudina (N=463)	P	Diferència absoluta del risc (95%IC)
Resultat principal:				
-Resposta terapèutica (reducció del ADN VHB < 5 log 10 còpies/ml (% pacients)	75,3	67,0	0.005	8,3 (2,4-14,2) (NNT= 12)
-ADN del VHB (Canvi mig respecte al basal en log 10 còpies/ml)	-6,45	-5,54	<0.001	-0,91(-1,20 a -0,61)
-Resposta bioquímica: normalització d'ALT (% pacients).	77,2	74,9	ns	--
- Aclariment HBeAg (% pacients)	25,7	23,3	ns	--
Resultats secundaris d'interès:				
-Resposta histològica: (reducció de 2 punts en la puntuació necroinflamatòria de l'índex de Knodell. (% pacients).	64,7	56,3	0,01	8.4 (2.0 – 14,7)
-ADN del VHB indetectable per PCR (% pacients).	60,0	40,4	< 0,001	19,6 (13,3 a 25,8)
- Seroconversió HBeAg (% pacients)				
-Resposta virològica (% pacients)	22,5	21,5	ns	--
-Recaiguda virològica (% pacients)	25,7	22,8	ns	--
-Resistència vírica (% pacients)	5,9	15,3	< 0,001	-9,4(-13,4 a -5,5)
-Fracàs del tractament primari (nivells de ADN>5 log10 copies/ml durant 52 setmanes (% pacients)	5,0	11,0	< 0,001	-6,0(-9,5 a-2,5)
	4,7	13,4	< 0,001	-8,7(-12,3 a -5,0)

Resultats : Pacients HbeAg negatius: 446				
Variable avaluada	TBV (N=222)	Lamivudina (N=224)	P	Diferència absoluta del risc (95%IC)
Resultat principal:				
-Resposta terapèutica (reducció del ADN VHB < 5 log 10 còpies/ml (% pacients)	75,2	77,2	ns	-2,0(-10,2 a 6,1)
-ADN del VHB (Canvi miig respecte al basal en log 10 còpies/ml)	-5,23	-4,40	<0.001	-0,83(-1,20 a -0,45)
-Resposta bioquímica: normalització d'ALT (% pacients).	74,4	79,3	ns	--
- Aclariment HBeAg (% pacients)*	---	---	--	--
Resultats secundaris d'interès:				
-Resposta histològica: (reducció de 2 punts en la puntuació necroinflamàtoria de l'índex de Knodell. (% pacients).	66,6	66,0	ns	--
-ADN del VHB indetectable per PCR (% pacients).	88,3	71,4	< 0,001	16,9(9,6 a 24,1)
- Seroconversió HBeAg (% pacients)*	--	--	--	--
-Resposta virològica (% pacients)*	--	--	--	--
-Recaiguda virològica (% pacients)	2,3	12,5	< 0,001	-10,2(-15,0 a -5,5)
-Resistència vírica (% pacients)	2,2	10,7	< 0,001	-8,5(-12,9 a -4,0)
-Fracàs del tractament primari (nivells de ADN>5 log10 còpies/ml durant 52 setmanes (% pacients)	0,4	2,7	< 0,06	-2,3(-4,6 a 0,1)

*no procedeix

Cal ressaltar que a la setmana 12 pels pacients HBeAg + i a la setmana 8 pels HBeAg-, es va mostrar la diferència de reducció < 5 log₁₀ còpies/ml. Els resultats van ser per als HBeAg+ de -5,71 log₁₀ còpies/ ml vs 5,42 log₁₀ còpies/ ml TBV vs lamivudina respectivament, i pels HBeAg- -4,36 log₁₀ còpies/ ml vs -4,08 log₁₀ còpies/ ml TBV vs lamivudina respectivament. Aquesta tendència es va mantenir durant tot el període de l'estudi.

Hi ha dades d'una prolongació d'aquest estudi a 104 setmanes on destaca que per al grup HBeAg+, la resposta terapèutica va ser del 64% per la TBV i 48% per lamivudina (p<0.01), i per al grup HBeAg- la resposta terapèutica va ser del 78% per la TBV i 66% per lamivudina (p<0.01). Pel que fa a la variable secundària ADN del VHB indetectable per PCR (% pacients), al grup HBeAg+, va ser del 56% per la TBV i 39% per lamivudina (p<0.01,) al grup HBeAg- , va ser del 82% per la TBV i 57% per lamivudina (p<0.01). Aquests resultats mostren la confirmació dels resultats previs a les 52 setmanes.

Les recaigudes i resistències van ser significativament menys freqüents pels pacients tractats amb TBV. La resistència està associada a la mutació M204I, present en el 6,8% dels tractats amb TBV. La lamivudina va presentar percentatges del 10%. Als dos anys, en el subgrup HBeAg+ van ser d'un 21% per TBV i un 35% per a la lamivudina.

Chan HL et al han realitzat un estudi amb TBV en 135 pacients HbeAg+ amb resposta subterapèutica a l'adefovir. La reducció de l'ADN del VHB a les 24 setmanes va ser de -6,3 log₁₀ còpies/ml per TBV i -4,97 log₁₀ còpies/ml per l'adefovir. TBV es va mostrar superior en aquest grup de pacients.

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

- Hi ha resultats als dos anys amb bona resposta.
- La població d'estudi és asiàtica, que sembla pot tenir una resposta interior a TBV i lamivudina
- L'eficàcia és menor al subgrup de pacients HBeAg-, la resposta bioquímica, malgrat no ser significativa, és millor al grup de la lamivudina.

- La disminució de la replicació vírica es manifesta ràpidament (12 i 8 setmanes)
- No hi ha estudis comparatius amb pacients tractats amb altres alternatives farmacològiques, com tenofovir i entecavir.

4.3 Avaluació de fonts secundàries

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

5.- AVALUACIÓN DE LA SEGURETAT

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

A l'estudi GLOBE, els pacients que van suspendre el tractament per efectes adversos, progressió de la malaltia o falta d'eficàcia van ser 0.2% per TBV i 2,0% per lamivudina. No es van mostrar diferències d'incidències de com a mínim un efecte advers entre els dos tractaments; 81% TBV vs 77% lamivudina.

Els efectes adversos més freqüents amb una incidència superior al 10% van ser: infeccions del tracte respiratori superior (14%), fatiga (12%), dolor abdominal (12%), nasofaringitis (11%) i cefalea (11%).

Al grup amb TBV es va descriure miopatia i miositis amb una incidència del 0,3%.

Destaca un augment significatiu de la creatin kinasa, amb una elevació set vegades superior a la normalitat en el 7,5% del grup TBV vs 3,1% al grup de lamivudina. Es desconeix fins ara la repercussió clínica.

La FDA recomana especial precaució amb la possibilitat d'acidosis làctica (associada a tots el antirretrovirals) i exacerbació de la HBC després de suspendre el tractament.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Precaucions d'ús:

- Insuficiència renal (veure apartat de dosificació)
- La TBV pot desencadenar acidosis làctica, neuropatia perifèrica i exacerbació de la HBC quant s'inicia el tractament.

Contraindicacions: Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients

Interaccions: Degut a que TBV 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. TBV no és substrat, inhibidor ni inductor del CYP3A4.

6. AREA ECONÓMICA

FÀRMAC	Lamivudina 100mg	Adefovir 10mg	Entecavir 0.5mg	Entecavir 1mg	Telbivudina 600mg
Posologia	1comp/día	1comp/día	1comp/día	1comp/día	1comp/día
Preu (PVL+IVA)	1,94 €	13,66 €	13,25 €	13,66 €	13,52 €
Cost tractament (any)	708 €	4.986 €	4.836 €	4.986 €	4.935 €
Impacte pressupostari del canvi de tractament per pacient /any		4.278 € (A vs L)	4.128 € (E vs L) -150 € (E vs A)	4.278 € (E vs L) 0 € (E vs A)	4.227 € (T vs L) -51 € (T vs A) -51 a - 99 € (T vs E)

Actualment, a l'HUVH hi ha 66 tractaments amb lamivudina, amb un cost de 46.728 €, 48 amb adefovir, (239.328 €) i 8 amb entecavir (38.688 €).

A la sol·licitud s'indica la intenció de tractar a 10 pacients (no tractats prèviament, el que suposaria un cost en telbivudina de 42.270 €). El tractament d'aquests 10 pacients, suposaria un estalvi per l'hospital de 510 € si s'haguessin tractat amb adefovir, i un augment de 42.270€, si s'haguessin tractat amb lamivudina.

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

La TBV 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 52 setmanes amb TBV que amb lamivudina. El perfil de seguretat dels dos fàrmacs és similar. Les dades d'evidència mostren que TBV estaria indicat en pacients naive, amb major eficàcia en el subgrup de pacients HbeAg+.

Las dades de resistències encara són escasses, i avaluacions indirectes amb altres antivírics mostren que podrien ser més freqüents per TBV que amb la resta al dos anys: 42% lamivudina, 3% adefovir, 10% entecavir, 21% TBV. Les recomanacions de les Societats científiques indiquen que, en el cas de resistència a lamivudina, l'alternativa és incloure un nucleòtid tipus adefovir o tenofovir. La resistència a lamivudina pot generar resistència creuada a TBV.

Cal ressaltar que encara no està clara la prioritat en la utilització dels antivírics nucleosídics, i que pròximament es farà necessari l'avaluació del tenofovir (nucleòtid), que serà un altra alternativa terapèutica.

L'evidència mostra a TBV com un fàrmac eficaç en primera línia per al tractament de la HBC. Amb les diferents alternatives farmacològiques disponibles a la GFT del HUVH (interferò, lamivudina, adefovir i entecavir), la TBV es pot introduir dintre d'un protocol específic presentat pel Servei de Medicina Interna-Hepatologia.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Fitxa tècnica de Sevibo ®. 2007 Consultada en www.agemed.es
2. TYZEKA (Telbivudine). FDA. Consultado en: www.feda.gov
3. Ching-Lung Lai et al. Telbivudina frente a lamivudina en los pacientes con hepatitis crónica B. N Engl J Med 2007; 357: 2576-88.
4. Butí MA. Telbivudina en el tratamiento de la hepatitis B crónica. Gastroenterol Hepatol 2008; 31 (4): 258-63.
5. Chan HLY. Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis with Telbivudine or Adefovir. Ann Intern Med 2007; 147: 745-54.
6. Anónimo. Telbivudina. SMC 2008. Consultado en [http://scottishmedicines.org.uk/smc/files/telbivudine%20600mg%20film-coated%20tablets%20\(Sebivo\)%20FINAL%20Jan%202008%20for%20website.pdf](http://scottishmedicines.org.uk/smc/files/telbivudine%20600mg%20film-coated%20tablets%20(Sebivo)%20FINAL%20Jan%202008%20for%20website.pdf)
7. Liaw Yun-Fan et al. Asian_Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol int 2008.
8. 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.
9. Kanwal F et al. Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101 (9): 2076-89.
10. Keeffe EB. Chronic Hepatitis B: Preventing, Detecting, Managing viral Resistance. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 268-74.