

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Entecavir

1.- Identificación del fármaco :

Nombre comercial: Baraclude

Presentaciones: E/30 comp 0.5 y 1 mg

Laboratorio: Bristol Myers Squibbi

Grupo Terapéutico J05AF10: Nucleótidos y nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

2.- Solicitud:

Dr. Enrique Fraga

Sº.Digestivo

Fecha recepción de solicitud: 15/5/2007

Petición a título: Individual

Consenso Servicio

Consenso + Jefe de Servicio

3.- Farmacología.

Mecanismo de acción:

Entecavir es un nucleósido análogo de guanosina con actividad sobre la polimerasa del VHB. Compite con su sustrato natural desoxiguanosina-TP, inhibiendo la síntesis del ADN del VHB.

Indicación clínica formalmente aprobada en España (Ficha técnica):

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

Esta indicación se basa en datos de ensayos clínicos obtenidos en pacientes con infección por el VHB positiva para HBeAg y negativa para HBeAg, pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos y pacientes con hepatitis B resistente a lamivudina

Posología:

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 [LVDr]): 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) (ver sección 5.2).

Duración del tratamiento: se desconoce la duración óptima del tratamiento.

Farmacocinética:

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 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.

4.- Evaluación de la eficacia

4.1. Ventajas argumentadas por el solicitante

Potente actividad antiviral, superior a lamivudina y adefovir en estudios in vitro

Superioridad de eficacia frente a lamivudina en indicadores histológicos, virológicos y bioquímicos (a veces similar).

Su potencia ofrece actualmente un perfil de resistencias más favorable. No obstante, en pacientes ya resistentes a lamivudina, el rebote virológico debido a resistencia a entecavir fue del 1% en el primer año, 9% en el segundo y 15% en el tercero.

El perfil de seguridad fue similar

4.2. Ensayos clínicos.

4 EC multicéntricos, aleatorizados/doble ciego.Fase III.

Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos:Entecavir 0.5 mg/24h ; Lamivudina 100 mg/24h
 022: Pacientes HBeAg+
 027: Pacientes HBeAg-
Pacientes refractarios a Lamivudina: Entecavir 1 mg/24h; Lamivudina 100 mg/24h
 026: Pacientes HBeAg+
 014: Pacientes HBeAg+

ESTUDIO 022

Chang TT, Gish RG, de Man R et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354 (10): 1001-10

Diseño: Estudio fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo.

Población:715 pacientes con hepatitis crónica compensada probada con biopsia, HBeAg+ sin tratamiento previo, concentración plasmática DNA de al menos 3 mEq/L y ALT elevada. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC,VHD y VIH o tratamiento previo con LMV,IFN 24 sem antes.

Tratamiento:

- A: Lamivudina 100mg/día 52 semanas
- B: Entecavir 0.5mg/día 52 semanas

Objetivo principal de eficacia: Mejoría histológica (descenso de al menos 2 puntos en la escala de Kondell sin empeoramiento ni fibrosis en la semana 48)

Como secundarios: Reducción del nivel de DNA del VHB , seroconversión y pérdida del AgHBe y normalización del nivel de ALT

Resultados:

	Entecavir 0.5mg/24h	Lamivudina 100mg/24h	p	RAR	NNT
n	314 ^a	314 ^a			
Mejora Histológica^b	72%	62%	0.009	10%	10
n	354	355			
ADN VHB indetectable (<300 copias/ml por PCR)^c	67%	36%	<0.001	31%	3
Normalización ALT (<1 X LSN)	68%	60%	0.02	8%	12
Seroconversión HBeAg	21%	18%	0.33	NA	NA
Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tto	82%	73%			
Resistencia fenotípica	No resistencias. 2% rebote carga viral	71% resistencias. 18% rebote carga viral			

^a pacientes con histología basal evaluable (puntuación necroinflamatoria basal de Knodell ≥ 2)

^b un criterio de valoración primario

^c Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (LIDC=300 copias/ml)

A las **96 semanas**, el resultado más destacado es el % de respondedor= HBV DNA<0.7mEq/mL y pérdida del HBeAg, que fue del 31% en el grupo de Entecavir vs 26% en el de Lamivudina

Seguridad: Entecavir fue bien tolerado con una tasa de ES similar a lamivudina y con una menor incidencia de elevaciones de ALT (12 pacientes vs 23)

ESTUDIO 027

Lai CL, Shouval D, Lok A et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg- Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354 (10):1011-20

Diseño: Estudio fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo.

Población: 648 pacientes con hepatitis crónica compensada probada con biopsia, HBeAg-, antiHBe+, HBsAg+, sin tratamiento previo, concentración plasmática DNA de al menos 3 mEq/L y ALT elevado. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC,VHD y VIH o tratamiento previo con LMV,IFN 24 sem antes.

Tratamiento:

- A: Lamivudina 100mg/día 52 semanas
- B: Entecavir 0.5mg/día 52 semanas

Objetivo principal de eficacia: Mejoría histológica (descenso de al menos 2 puntos en la escala de Kondell sin empeoramiento ni fibrosis en la semana 48)

Como secundarios: Reducción del nivel de DNA del VHB y normalización del nivel de ALT

Resultados:

	Entecavir 0.5mg/24h	Lamivudina 100mg/24h	p	RAR	NNT
n	296 ^a	287 ^a			
Mejora Histológica^b	70%	61%	0.01	9%	11
n	325	313			
ADN VHB indetectable (<300 copias/ml por PCR)^c	90%	72%	<0.001	18%	6
Normalización ALT (<1 X LSN)	78%	71%	0.045	7%	14
Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tto	48%	35%			
Resistencia fenotípica	No resistencias. 2% rebote carga viral	80% resistencias. 8% rebote carga viral			

^a pacientes con histología basal evaluable (puntuación necroinflamatoria basal de Knodell \geq 2)

^b un criterio de valoración primario

^c Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (LIDC=300 copias/ml)

A las **96 semanas**, el resultado más destacado es el % de respondedor= HBV DNA<0.7mEq/mL y pérdida del HBeAg, que fue del 88% en el grupo de Entecavir vs 81% en el de Lamivudina

Seguridad: Entecavir fue bien tolerado con una tasa de ES similar a Lamivudina y con una menor incidencia de elevaciones de ALT post-tratamiento (23 pacientes vs 29)

ESTUDIO 026

Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J et al. Entecavir for treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-positive Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2006, 130: 2039-2049

Diseño: Estudio fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo.

Población: 286 pacientes con hepatitis crónica HBe Ag+ refractarios a Lamivudina, concentración plasmática DNA de al menos 3 mEq/L y ALT 1.3-10 veces el LSN. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD y VIH.

Tratamiento:

- A: Lamivudina 100mg/día 52 semanas
- B: Entecavir 1mg/día 52 semanas

Objetivo principal de eficacia: Mejoría histológica (descenso de al menos 2 puntos en la escala de Kondell sin empeoramiento ni fibrosis en la semana 48)

Alcanzar como variable compuesta: HBV DNA<0.7mEq/ml y ALT<1.25*LSN

Como secundarios: Reducción del nivel de DNA del VHB, seroconversión y pérdida del HBeAg y normalización del nivel de ALT

Resultados:

	Entecavir 1mg/24h	Lamivudina 100mg/24h	p
n	124 ^a	116 ^a	
Mejora Histológica^b	55%	28%	<0.0001
n	141	145	
ADN VHB indetectable (<300 copias/ml por PCR)^c	19%	1%	<0.0001
Normalización ALT (<1 X LSN)	61%	15%	<0.0001
Seroconversión HBeAg	8%	3%	0.06
VHB<0.7mEq/ml y pérdida del HBeAg	9% (13/141)	1.45% (1/145)	=0.0008
Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tto	5/13 (38%)	1/1 (100%)	

^a pacientes con histología basal evaluable (puntuación necroinflamatoria basal de Knodell \geq 2)

^b un criterio de valoración primario

° Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (LIDC=300 copias/ml)

Seguridad: Entecavir fue bien tolerado con una tasa de ES similar a lamivudina, con una menor incidencia de elevaciones de ALT (4% vs 10%) pero con una mayor tasa de infección del tracto respiratorio superior (18% vs 11%)

Como comentario, los pacientes refractarios a lamivudina son cambiados a Adefovir, que hubiese sido el comprador ideal para este estudio.

COMUNICACIÓN ESTUDIO EARLY

Leung N, Peng C-Y, Sollano J et al. Entecavir results in greater HBV DNA reduction vs adefovir in chronically infected HBeAg (+) antiviral-naive adults: 24 weeks results (EARLY Study). *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 544A (Abstract 982). Oral communication 57th AASLSD, Boston, MA. 27-31 Octubre 2006.

Se trata de una comunicación de los resultados a 24 semanas del estudio EARLY. En él, 69 pacientes naive con hepatitis B crónica Age+ se randomizaron a recibir Entecavir 0.5mg vs Adefovir 10mg. Los resultados a las 24 semanas muestran:

	Entecavir 0.5mg/24h	Adefovir 10mg/24h
Disminución HBV DNA	6.97 log	4.84
HBV DNA < 300 copias/ml	45%	13%
HBV DNA < 10 ⁴ copias/ml	75%	32%
HBV DNA > 10 ⁵ copias/ml	3%	50%

❖ RESPUESTAS COMPARATIVAS OBTENIDAS DE LOS 3 ANTIVIRALES

Pacientes naive HBeAg positivo

	Lamivudina 100mg/24h 48-52 sem	Adefovir 10mg/24h 48 sem	Entecavir 0.5mg/24h 48 sem
HBV DNA indetectable	40-44%	21%	67%
Pérdida HBeAg	17-32%	24%	22%
Seroconversión	16-21%	12%	21%
Normalización ALT	41-75%	48%	68%
Mejoría Histológica	49-56%	53%	72%
Duración de respuesta	50-80%	90%	69%

Pacientes naive HBeAg negativo

	Lamivudina 100mg/24h 48-52 sem	Adefovir 10mg/24h 48 sem	Entecavir 0.5mg/24h 48 sem
HBV DNA indetectable	60-73%	51%	90%
Normalización ALT	60-79%	72%	78%
Mejoría Histológica	60-66%	64%	70%
Duración de respuesta	<10%	Aprox 5%	- (na)

❖ PERFIL DE RESISTENCIAS

Los datos conocidos de resistencias a los diferentes fármacos (monoterapia) a lo largo del tiempo son:

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

* En pacientes ya resistentes a Lamivudina

5. Evaluación de la seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en cuatro ensayos clínicos en los cuales un total de 1.720 pacientes con hepatitis B crónica recibieron tratamiento con entecavir 0,5 mg/día (n=679), Entecavir 1 mg/día (n = 183) o Lamivudina (n = 858) durante un periodo de hasta 107 semanas, bajo régimen doble ciego. En estos ensayos, los perfiles de seguridad de entecavir y lamivudina, incluidas las desviaciones en los resultados de las pruebas de laboratorio, fueron comparables.

Las reacciones adversas más frecuentes, de cualquier gravedad y consideradas como al menos posiblemente relacionadas con entecavir, fueron: cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%).

Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento con entecavir, se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y frecuencias. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

-*Trastornos psiquiátricos*: frecuente: insomnio

-*Trastornos del sistema nervioso*: frecuente: cefalea, mareos, somnolencia

-*Trastornos gastrointestinales*: frecuente: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia

-*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*: frecuente: fatiga

-Desviaciones en los resultados de las pruebas de laboratorio: el 2% de los pacientes presentó aumentos de la ALT > 10 veces el límite superior del rango normal (LSN) y al mismo tiempo >2 veces el valor al inicio del tratamiento, el 5% presentó elevaciones de ALT > 3 veces el valor inicial, y < 1% de los pacientes valores de ALT > 2 veces superiores al inicial, junto con una bilirrubina total > 2 veces el LSN y > 2 veces el valor inicial. Se observaron concentraciones de albúmina < 2,5 g/dl en < 1% de los pacientes, concentraciones de amilasa > 3 veces el valor inicial en un 2% de los pacientes, concentraciones de lipasa > 3 veces el valor inicial en el 11% y un recuento de plaquetas < 50.000/mm³ en < 1% de los pacientes.

-Se han comunicado reagudizaciones agudas de hepatitis durante el tratamiento y después de suspenderlo (consultar ficha técnica)

Duración del tratamiento superior a 48 semanas: el tratamiento crónico con entecavir con una duración media de 96 semanas no reveló nuevos aspectos relacionados con la seguridad.

6.- Area económica

FARMACO	Coste/comp	Coste/año	Dif coste	NNT *	Coste incremental
Lamivudina	1.94 €	708.1 €	- €		
Adefovir	13.66 €	4987.68 €	4279.58 €		
Entecavir	13.5 €	4934.8 €	42263.7 €	10/11	42263.7 / 46493.7 €

* Mejoría histológica vs Lamivudina a las 48 sem en pacientes naive HBeAg+/-

En caso de emplear la dosis de 1mg en vez de la de 0.5mg, el coste por comprimido es de 13.9 euros.

7.- Conclusiones

- Entecavir es un nuevo nucleósido eficaz y seguro para el tratamiento de la Hepatitis B. En pacientes naive ha demostrado superioridad a Lamivudina y en resistentes a ésta, aunque en este caso el comparador no le otorga validez a los resultados.
- Las ventajas e inconvenientes de los fármacos disponibles serían:

Lamivudina:

- +Eficaz y seguro.
- +Respuesta rápida
- +Bajo coste.

-Alto porcentaje de resistencias en poco tiempo, con el problema de poder presentar resistencias cruzadas a Entecavir

Adefovir:

- +Eficaz y seguro
- +Bajo porcentaje de resistencia
- +Rescata resistencia a LMV
- Respuesta lenta
- Mayor coste que Lamivudina

Entecavir

- +Eficaz y seguro
- +Bajo porcentaje de resistencia
- +Rescata resistencia a LMV
- +Respuesta lenta
- Mayor coste que Lamivudina

La CFT acuerda reordenar el tratamiento farmacológico de la Hepatitis B de la siguiente forma:

Inicio:

- Lamivudina en 1ª opción sólo para tratamientos de corta duración, embarazo, quimioterapia, trasplantados.
- Para el resto, Entecavir, si bien no excluye que en algunos pacientes compensados pudiese emplearse Adefovir.

Actuaciones ante resistencias:

- De Lamivudina: Lamivudina+Adefovir.
- De Adefovir: Adefovir + Lamivudina.
- De Entecavir: Entecavir+ Adefovir.

8.- Bibliografía

- Informe EMEA: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/baraclude/BaracludeEPARScientificD-en.pdf>
- Chang TT, Gish RG, de Man R et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354 (10): 1001-10
- Lai CL, Shouval D, Lok A et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg- Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354 (10):1011-20
- Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J et al. Entecavir for treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-positive Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2006, 130: 2039-2049
- Leung N, Peng C-Y, Sollano J et al. Entecavir results in greater HBV DNA reduction vs adefovir in chronically infected HBeAg (+) antiviral-naive adults: 24 weeks results (EARLY Study). Hepatology 2006; 44 (Supl 1): 544A (Abstract 982). Oral communication 57th AASLD, Boston, MA. 27-31 Octubre 2006.
- Lok A y McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007; 45 (2): 507-539