



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	ENTECAVIR
Nombre comercial y presentaciones:	BARACLUDGE (Bristol Myers Squibb Pharma EEIG) 0,05 mg/ml 210 ml solución oral 0,5 mg 30 comp (PVL: 390 € + IVA 4%= 405,60 €) 1 mg 30 comp (PVL: 402.20 € + IVA 4%= 418,29 €)
Condiciones de dispensación:	Uso hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMEA
Fecha de autorización:	Julio 2007
Código ATC / DDD:	J05AF10 / 0,5 mg

INDICACIONES APROBADAS (1)

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.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Entecavir (ENT) es un nucleósido análogo de guanósina con actividad sobre la polimerasa del VHB. Inhibe funcionalmente las tres actividades de la polimerasa viral: 1) cebado de la polimerasa, 2) transcripción inversa de la cadena (-) del ADN a partir del ARN mensajero, al igual que lamivudina (LMV) y adefovir; 3) síntesis de la cadena (+) del ADN del VHB. In vitro es más potente que lamivudina y adefovir.

FARMACOCINÉTICA (1)

Absorción: ENT se absorbe rápidamente por vía oral, 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%. El estado estacionario se alcanza entre 6 - 10 días con la administración una vez al día. Los comprimidos y la solución oral demostraron su bioequivalencia en voluntarios sanos; por consiguiente, ambas formas farmacéuticas pueden usarse indistintamente.

La disminución de C_{máx} (44-46%) y AUC (18-20%) cuando el medicamento se administra con alimentos no se consideró clínicamente relevante en el caso de pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, pero podría afectar a la eficacia en pacientes resistentes a LMV.

Metabolismo: ENT no se metaboliza ni es inductor o inhibidor del sistema enzimático CYP450.

Eliminación: ENT 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.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

ENT debe tomarse por vía oral, una vez al día. 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 LMV (es decir, con indicios de viremia durante el tratamiento con LMV o con mutaciones que confieren resistencia a la LMV): 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).

Insuficiencia renal: el aclaramiento de ENT disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina. En pacientes con aclaramiento de creatinina (Clcr) entre 30-49 ml/min se recomienda administrar un 50% de la dosis; un 30% si Clcr entre 10-29 ml/min y un 10% si Clcr <10 ml/min, en hemodiálisis (tras diálisis), o diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Duración del tratamiento: se desconoce la duración óptima del tratamiento. Para la interrupción del tratamiento se debe tener en cuenta lo siguiente:

- En pacientes HBeAg positivos, debe administrarse el tratamiento **al menos** hasta que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por 3 - 6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia.
- En pacientes HBeAg negativos, el tratamiento debe administrarse **al menos** hasta que se produzca la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con tratamientos prolongados durante más de dos años, se recomienda una reevaluación periódica para asegurar que continuar el tratamiento sigue siendo apropiado para el paciente.

EFICACIA CLÍNICA (2- 6)

Tres ensayos pivotaes fase III evalúan la eficacia y seguridad de ENT frente a LMV: dos de ellos en pacientes no tratados anteriormente con análogos de nucleósidos (uno en pacientes con antígeno HBe positivo y otro con antígeno HBe negativo) y otro en pacientes refractarios a LMV. Todos ellos en pacientes mayores de 16 años.

EC en pacientes no tratados con análogos de nucleósidos HBeAg + (2):

EC doble ciego, randomizado, multicéntrico, paralelo controlado con LMV, en 715 pacientes HBeAg +. (ver anexo para los criterios de inclusión, y resultados en detalle)

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ENT 0.5 mg /día o LMV 100mg/día en una proporción de 1:1.

A la semana 48, ENT fue superior a LMV en la mejoría histológica (NNT= 10) cuando el análisis se realizó considerando como "no respuesta" las pérdidas por falta de datos de biopsia. Cuando las pérdidas se excluyeron del análisis, ENT resultó "no inferior" a LMV. Con respecto a las variables secundarias, ENT fue superior a LMV en la proporción de pacientes con carga viral indetectable (67% vs 36%), en la reducción de la carga viral (6,9 vs 5,4 log₁₀ copias/ml), y en la proporción de pacientes que normalizaron sus niveles de ALT (68% vs 60%). En el resto de variables los resultados fueron mejores para ENT, pero las diferencias no fueron significativas. La proporción de pacientes que perdieron el HBeAg fue pequeña en ambos grupos: 22% vs 20% para ENT y LMV respectivamente.

A la semana 48, el 21% de los pacientes con ENT y el 19% de los pacientes con LMV alcanzaron la respuesta definida por protocolo (HBV DNA <0,7 MEq/ml y pérdida de HBeAg) e interrumpieron el tratamiento. De estos pacientes, tras 24 semanas de suspensión del tratamiento, mostraron respuesta mantenida el 82% (61 de 74) con ENT y el 73% (49 de 67) con LMV.

En un análisis publicado por la EMEA se indica que los pacientes en la semana 48 con mejoría histológica y HBV DNA <400 copias/ml por PCR y normalización de ALT (es decir respuesta histológica más virológica más serológica) fueron un 44% con ENT frente a un 25,5% con LMV p< 0,0001; NNT= 5,4 IC (3,9-8,9).

Ampliación del estudio a las 96 semanas (3)

Los pacientes que presentaron respuesta virológica parcial a ENT en la semana 48 (HBV DNA <0,7 MEq/ml pero HBeAg+) continuaron con el tratamiento doble ciego hasta 96 semanas y experimentaron un incremento del beneficio durante el segundo año del tratamiento, aunque la tasa de seroconversión de HBeAg fue baja en ambos grupos y no hubo diferencias en la respuesta global, definida en el protocolo, entre los grupos en la semana 96 (ENT 31% vs LMV 26%).

EC en pacientes no tratados con análogos de nucleósidos HBeAg - (4):

Idéntico diseño y criterios de inclusión de pacientes similares que el EC anterior. N= 638 pacientes HBeAg -. Niveles de DNA VHB ≥ 0,7 MEq/ml.

Los resultados tras 48 semanas de tratamiento mostraron diferencias significativas favorables a ENT en: mejoría histológica (70% vs 61%, NNT= 11), carga viral (ADN VHB <300 copias/ml mediante PCR) en 90% vs 72%, proporción de pacientes que normalizaron los niveles séricos de ALT (78% vs 71%), así como en la reducción de la carga viral (5 vs 4,5 log₁₀ copias/ml).

A la semana 48, el 85% de los pacientes con ENT y el 78% de los pacientes con LMV alcanzaron la respuesta definida por protocolo (HBV DNA <0,7 MEq/ml y ALT < 125% Límite Superior Normal (LSN)) e

interrumpieron el tratamiento. De estos pacientes, tras 24 semanas de suspensión del tratamiento, mostraron respuesta mantenida el 48% con ENT y el 35% con LMV.

Según datos de la EMEA (5) entre los pacientes que alcanzaron respuesta virológica (HBV DNA <0,7mEq/ml pero ALT \geq 125%) y que continuaron el tratamiento hasta 96 semanas, el 92% con ENT versus el 72% con LMV ($p < 0,001$) presentaron niveles de DNA <300 copias/ml por PCR, mientras que no hubo diferencias en la reducción de ALT < 100% del LSN (89% vs 84%). Las tasas de pérdida de HBsAg ó seroconversión de HBsAg fueron menores del 1% tanto para ENT como LMV.

En un análisis publicado por la EMEA se indica que los pacientes en la semana 48 con mejoría histológica y HBV DNA <400 copias/ml por PCR y normalización de ALT (es decir respuesta histológica más virológica más serológica) fueron un 57% con ENT frente a un 39% con LMV $p < 0,0001$; NNT= 5,4 IC (3,8-9,6).

EC en pacientes refractarios a LMV (6)

EC doble ciego, doble enmascaramiento, randomizado, multicéntrico, paralelo controlado con LMV, en 286 pacientes, HBeAg + con hepatitis B documentada y refractarios al tratamiento con LMV (niveles persistentes de ADN viral detectable en sangre tras como mínimo 36 semanas de tratamiento con LMV o con aumento de la viremia durante el tratamiento con LMV, o con recurrencia de la viremia tras la suspensión del tratamiento y posterior reinstauración de LMV o con mutaciones virales de tipo YMDD documentadas).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ENT 1 mg /día o LMV 100mg/día en una proporción de 1:1 durante al menos 52 semanas.

Se consideraron dos criterios primarios de eficacia: mejoría histológica y un criterio compuesto: proporción de pacientes con niveles de HBV ADN viral < 0,7MEq/ml y ALT <1,25 * LSN. Como criterios secundarios se emplearon criterios similares a los 2 EC anteriores.

Los resultados tras 48 semanas de tratamiento mostraron una mejoría histológica confirmada en el 55% de los pacientes con ENT frente a un 28% con LMV. El criterio compuesto fue alcanzado por el 55% con ENT y solo un 4% con LMV. La reducción media de la carga viral fue de 5,1 log₁₀ copias/ml con ETV y de 0,48 log₁₀ copias/ml con LMV. El porcentaje de pacientes que consiguió HBV DNA <300 copias/ml fue del 19% con ENT vs 1% con LMV y respuesta virológica completa (HBV DNA <0,7 MEq/ml y pérdida de HBeAg) se alcanzó en 9% con ENT vs 1% con LMV. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la semana 48 en la tasa de seroconversión (8% con ENT vs 3% con LMV $p = 0,06$).

Los pacientes que tras 48 semanas alcanzaron respuesta virológica (HBV DNA <0,7 MEq/ml pero HBeAg+ continuaron el tratamiento hasta 96 semanas. Según datos de la EMEA (5), tras este tiempo, la proporción de pacientes con niveles de DNA <300 copias/ml por PCR y normalización de ALT fue superior en el grupo de ETV vs LMV (30% vs <1% y 85% vs 29%, respectivamente; ambos $p < 0,0001$). La tasa de seroconversión de HBeAg en la semana 96 sí fue significativamente superior en el grupo de ENT vs LMV (16% vs 6%; $p < 0,0011$).

Datos aportados por la discusión científica de la EMEA (5): La tasa de respuesta a la semana 48 fue mayor en los pacientes considerados como candidatos primarios para tratamiento: con enfermedad hepática moderada a grave.

Hubo correlación entre supresión virológica y mejoría histológica, pero que no se correlacionó con seroconversión HbeAg.

La mejoría histológica no es un dato que se maneje habitualmente en la práctica clínica; y el objetivo del tratamiento en pacientes HBeAg+ es la seroconversión (7), pero por ser ésta difícil de conseguir con antivirales orales, se tienen en cuenta otras variables como carga viral y el nivel de ALT para el inicio y seguimiento de los tratamientos. Además el dato de carga viral parece correlacionarse con el riesgo de desarrollar cirrosis o hepatocarcinoma, y el fin último del tratamiento de la hepatitis B crónica es precisamente prevenir la aparición de cirrosis, fallo hepático y hepatocarcinoma (7).

PERFIL DE RESISTENCIAS (8,9)

LMV: 24% (1 año), 42% (2 años), 53% (3 años), 66%(4 años), 69% (5 años).

Adefovir: 0% (1 año), 3% (2 años), 11% (3 años), 18% (4 años), 29% (5 años).

ENT: 0,2% (1 año), 0,5% (2 años), 1,2% (3 años).

En pacientes ya resistentes a LMV:

ENT: 6%(1 año), 14% (2 años), 32% (3 años) 43%(4 años).

Para adefovir hay distintos datos: cuando se ha empleado sin combinar las resistencias han sido mayores que para ENT (20-25% en 2 años); cuando se ha seguido con LMV y añadido adefovir las resistencias disminuían: 4% en 4 años (9).

El tratamiento previo con LMV provoca cambios en la resistencia a ENT.

Datos clínicos limitados y a corto plazo indican que ENT es efectivo contra virus resistentes a adefovir y que adefovir es activo contra virus resistentes a ENT (5).

Hasta un 30% de rebote virológico es por incumplimiento de la medicación. Antes de plantearse realizar los test de resistencia genotípica debe asegurarse la adherencia al tratamiento (7).

SEGURIDAD (1)

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 ENT 0,5 mg/día (n = 679), ENT 1 mg/día (n = 183) o LMV (n = 858) durante un periodo de hasta 107 semanas, bajo régimen doble ciego. En estos ensayos, los perfiles de seguridad de ENT y LMV fueron comparables, incluidas las desviaciones en los resultados de las pruebas de laboratorio.

Las reacciones adversas más frecuentes, de cualquier gravedad y consideradas como al menos posiblemente relacionadas con ENT, fueron: cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%). También se han descrito como frecuentes (1-<10%): somnolencia, insomnio, dispepsia, vómitos y diarrea.

ENT ha mostrado efecto carcinogénico en roedores sometidos a dosis elevadas; LMV y adefovir no han mostrado estos efectos. Este efecto no se ha mostrado en humanos pero se desconoce el riesgo a largo plazo; por este motivo la FDA ha obligado al laboratorio a iniciar un EC de seguridad a largo plazo.

La variable principal de seguridad en los pacientes naive fue el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento por efectos adversos clínicos o alteraciones de laboratorio. En pacientes HBeAg+ <1% con ENT vs 3% con LMV (p=0,02) suspendieron el tratamiento por efectos adversos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que sufrieron "rebote" de su ALT (3% con ENT vs 6% con LMV) si bien la mayoría de los "rebotes" con ENT se asociaron a una reducción de la carga viral frente a los rebotes con LMV que se asociaron en su mayoría a incrementos de la carga viral.

En los pacientes HBeAg- el porcentaje que suspendieron el tratamiento por efectos adversos fue del 2% con ENT frente al 3% con LMV (p=0,44). Tampoco hubo diferencias en los pacientes con "rebote" del nivel de ALT (ENT <1% vs LMV 2%).

Precauciones de empleo

ENT no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. No es necesario ajustar la dosis en ancianos. La dosis debe ajustarse dependiendo de la función renal del paciente (ver posología).

Embarazo: categoría C. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con ENT; estudios en animales han demostrado la excreción de ENT a la leche materna.

Reagudizaciones de la hepatitis: las reagudizaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios en los niveles de ALT sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, la ALT sérica puede aumentar en algunos pacientes al descender los niveles séricos del ADN del VHB. En los pacientes tratados con ENT, la mediana del tiempo hasta la aparición de reagudizaciones durante el tratamiento fue de 4 - 5 semanas. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de la ALT sérica no van por lo general acompañados por un aumento de las concentraciones de la bilirrubina sérica o por descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras una reagudización de la hepatitis y, por consiguiente, deben estar bajo estrecha supervisión durante el tratamiento.

También se ha comunicado reagudización de la hepatitis en pacientes que han suspendido el tratamiento de la hepatitis B. Las reagudizaciones post-tratamiento se asocian normalmente con una elevación de los niveles de ADN del VHB y la mayoría parece remitir espontáneamente. Sin embargo, se han notificado casos de reagudizaciones graves, incluso letales. En los pacientes tratados con ENT y sin tratamiento previo con nucleósidos, la media del tiempo hasta la aparición de reagudizaciones post-tratamiento fue de 23 a 24 semanas, y la mayoría se notificó en pacientes HBeAg negativos. La función hepática debe monitorizarse a intervalos periódicos mediante el seguimiento clínico y con pruebas de laboratorio durante un mínimo de 6 meses después de interrumpir el tratamiento de la hepatitis B. En determinados casos, la reanudación del tratamiento de la hepatitis B puede estar justificada.

ENT no está indicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis: se han notificado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), en ocasiones mortal, asociados normalmente con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, tras la administración de análogos de nucleósidos. Como ENT es un análogo de nucleósido, no

puede descartarse este riesgo. Debe interrumpirse el tratamiento con análogos de nucleósidos si se observa una elevación rápida de las transaminasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida.

Para diferenciar el aumento de las transaminasas debido a la respuesta al tratamiento del potencialmente relacionado con la acidosis láctica, los médicos deben asegurarse de que los cambios en la ALT se asocian con una mejoría de otros marcadores analíticos de la hepatitis B crónica.

Resistencia y precaución específica para pacientes resistentes a LMV: las mutaciones en la polimerasa del virus VHB que codifican sustituciones que confieren resistencia a LMV podrían conducir a la posterior aparición de sustituciones secundarias, incluyendo aquellas asociadas a la resistencia a ENT. En la población resistente a LMV, con carácter general debe monitorizarse muy rigurosamente la respuesta virológica y deben realizarse análisis apropiados para detectar resistencias. En un porcentaje pequeño de pacientes que habían sido tratados previamente con LMV, la resistencia a ENT derivada de sustituciones en los residuos T184, S202 y M250 estaba ya presente al inicio del tratamiento con ENT o apareció durante el mismo, en tratamientos de hasta 144 semanas. La importancia clínica a largo plazo de estas mutaciones no se ha esclarecido completamente.

Receptores de trasplante hepático: hay datos limitados sobre la eficacia y la seguridad de ENT en los receptores de un trasplante hepático. La función renal debe evaluarse minuciosamente antes y durante el tratamiento con ENT en los receptores de un trasplante hepático tratados con ciclosporina o tacrolimus.

Coinfección con hepatitis C o D: no existen datos sobre la eficacia de ENT en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C o D.

Pacientes coinfectados con VIH/VHB que no están recibiendo simultáneamente tratamiento antirretroviral: no debe utilizarse ENT en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estén recibiendo TARGA, por el riesgo de desarrollo de resistencia del VIH

Interacciones

Dado que ENT se elimina predominantemente por el riñón la coadministración con medicamentos que afectan negativamente a la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de cualquiera de estos medicamentos. A excepción de LMV, adefovir dipivoxil y tenofovir disoproxil fumarato, no se han evaluado los efectos de la coadministración de ENT con medicamentos que se excretan por vía renal o que afectan a la función renal. Si ENT se coadministra con este tipo de medicamentos, debe vigilarse estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones adversas.

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre ENT y LMV, adefovir o tenofovir.

ENT no actúa como sustrato, inductor ni inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Por consiguiente, es improbable que con ENT se produzcan interacciones medicamentosas mediadas por CYP450.

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS (7- 9)

Los interferones (estándar y pegilado) han conseguido respuestas de un 33% de desaparición de HBeAg con una duración de respuesta de 4-8 años en un 80-90% de pacientes; los pacientes respondedores tenían en general mejor supervivencia y supervivencia libre de descompensación hepática. En pacientes HBeAg-, el 60-70% alcanzan cargas virales negativas y la recaída tras suspender el tratamiento es mas frecuente con respuestas sostenidas del 15-30%.

Los interferones tienen el inconveniente de la mala tolerancia por lo que están autorizados para un año de tratamiento como máximo y no están indicados en pacientes con descompensación hepática ni trasplantados hepáticos. El perfil óptimo del paciente candidato a interferón sería un joven con baja carga viral, elevada ALT, HBeAg+ y genotipos A o B (7).

Adefovir presenta falta de respuesta primaria en 20-50% de pacientes pudiendo ser subóptima la dosis de 10mg; la nefrotoxicidad es el factor limitante de la dosis. El riesgo de desarrollo de resistencias es mayor que con ENT.

Telbivudina es más potente que LMV en disminuir la replicación viral pero tiene una elevada tasa de resistencias, mayor que adefovir, y la resistencia es cruzada con LMV. No tiene efecto teratógeno en animales por lo que podría emplearse en embarazadas.

Tenofovir, estructuralmente relacionado con adefovir, pero menos nefrotóxico ha demostrado ser más potente que adefovir a la dosis de 300 mg vs 10 mg adefovir; también es eficaz en resistentes a LMV, y parece un fármaco prometedor aunque a día de hoy no está aprobado su uso para el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica.

Las terapias combinadas no han demostrado aún su mayor eficacia, salvo el uso combinado de adefovir y LMV en pacientes refractarios a LMV que reduce la tasa de resistencias adefovir.

COSTE DEL TRATAMIENTO

	Lamivudina	Adefovir	Lamivudina + Adefovir	Peginterferon alfa 2a	Entecavir (no resistentes LMV)	Entecavir (resistentes a LMV)
Precio unitario (PVL + iva) en €	1,94	13,94	15,88	162,52	13,52	13,943
Posología	100 mg/24h oral	10 mg/24h oral	100mg + 10mg/24h oral	180 mcg /semanal sc	0,5 mg/24h oral	1 mg/24h oral
Coste día €	1,94	13,94	15,88	--	13,52	13,94
Coste tto/mes (30 días) €	58,2	418,2	476,4	696,5	405,6	418,3
Coste tto/año €	708,1	5.088,1	5.796,2	8.451 (tto completo)	4.934,8	5.089,2

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
	Variable	Medicamento comparador	NNT (IC 95%)	Coste incremental año	CEI (IC 95%) a un año
HbeAg +	Mejoría Histológica*	LMV	10 (6-39)	4.226,7	42.267 (25.360-164.853)
HbeAg -	Mejoría histológica*	LMV	11 (6-50)	4.226,7	46.493 (25.360-211.335)
HbeAg refractarios LMV + a	Mejoría histológica*	LMV	4 (2-7)	4.381,1	17.524 (8.762-30.668)
HbeAg refractarios LMV + a	Conseguir HBV DNA <0,7MEq/ml y ALT < 1,25 LSN	LMV	2 (1,7-2,5)	4.381,1	8.762 (7.448-10.953)

* Mejoría histológica= descenso de al menos 2 puntos en la escala de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis en la semana 48

CONCLUSIÓN

Hay dudas en las pautas de tratamiento farmacológico de la hepatitis B crónica: cual es el fármaco de primera línea y el más adecuado para el rescate, la posibilidad de tratamientos combinados así como la duración óptima de los tratamientos.

La mayoría de los pacientes con HB crónica necesitan tratamiento prolongado y controles regulares del mismo.

ENT es un antiviral muy potente; y ha mostrado hasta el momento, el menor perfil de resistencias entre los antivirales orales.

En pacientes con hepatitis B crónica tanto positivos como negativos para el HBeAg, las tasas de mejoría histológica, virológica y bioquímica fueron significativamente más altas para ENT que para LMV a las 48

semanas de tratamiento. El perfil de seguridad es similar y no existen datos indicativos de resistencia vírica a ENT en pacientes tratados “de novo”.

Se ha mostrado eficaz en pacientes refractarios a LMV, sin embargo se ha visto que el tratamiento previo con LMV selecciona resistencias a ENT de hasta un 35 % en 4 años. En este grupo de pacientes la adición de adefovir a LMV se ha mostrado eficaz y con menor riesgo de resistencias (8).

ENT sólo se ha comparado con LMV, no se ha comparado con interferones ni con otros antivirales.

ENT tiene como datos en contra: que no supera a LMV en tasas de seroconversión HBeAg (31 vs 26% a los 2 años de tratamiento en HBeAg+), HBsAg (<1% al año de tratamiento en HBeAg-), su experiencia limitada que obliga a un vigilancia para descartar su posible carcinogenicidad y su coste.

En cuanto al lugar en terapéutica, la AASLD (7), guía de la Sociedad Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, la coloca en primera línea junto al interferón alfa pegilado y adefovir, por delante de LMV y telbivudina por el peor perfil de resistencias y menor eficacia de estos últimos. La guía de la sociedad europea (NICE) está pendiente de publicación; se espera para verano de 2008. La agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías de salud (10) considera al ENT coste-efectivo solamente en pacientes con cirrosis.

En nuestro entorno, donde la mayoría de pacientes son HBeAg -, que precisan tratamientos prolongados (la EMEA sugiere que por lo menos 2 años), serían de elección los fármacos con acción rápida y con bajo perfil de resistencias, ENT entre ellos, ya que el desarrollo de resistencia puede tener graves consecuencias para el paciente, como por ejemplo una descompensación hepática. La LMV como tratamiento inicial tendría su indicación en profilaxis y tratamientos de corta duración. Lo más importante para un tratamiento coste-efectivo parece ser la decisión correcta de cuando iniciar el tratamiento (para ayudar en esta toma de decisión existen guías como la AASLD) y una buena educación sanitaria y seguimiento o medidas que mejoren la adherencia a largo plazo en estos pacientes, ya que hasta el 30% de los rebotes virológicos se achacan a incumplimiento del tratamiento. (7).

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M.^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M.^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M.^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- José Ramón Fernández Ramos.
- Manuel García Bengoetxea.

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO INFORME DE EVALUACIÓN Nº 3 / ABRIL 2008

ISSN 2171-8946

Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica EMEA <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/baraclude/H-623-PI-es.pdf>
2. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC et al BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001-10.
3. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;133:1437-44.
4. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z et al, BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1011-20. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006;354:1863.
5. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Baraclude®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/baraclude/H-623-en6.pdf>
6. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J et al; BEHoLD AI463026 Study Group. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006;130:2039-49.
7. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) Practice guidelines. *Hepatology*. 2007;45:507-39. Correcciones en *Hepatology*. 2007;45:1347.
8. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. <http://infection.thelancet.com>. Published online november 28, 2007.
9. Hepatitis B: explosion of new knowledge [Editorial]. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1718-21.
10. CEDAC (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) Final recommendations on reconsideration and reasons for recommendation. Entecavir. Notice of CEDAC Final Recommendation – November 28, 2007. Acceso en: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Baracude_November-28-2007.pdf

ANEXO 1. ESTUDIOS

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento/seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p (grupo estudio vs grupo control)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Chang TT et al (2)</p> <p>Financiado por Bristol Myers Squibb</p> <p>Inicio: Diciembre 2001</p>	<p>EC fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo controlado con LMV. Randomización 1:1</p> <p>Comparar la eficacia y seguridad de 48 sem tto ENT vs LMV</p>	<p>715 pacientes >16 años con hepatitis crónica compensada probada con biopsia, HBeAg+ sin tratamiento previo, concentración plasmática DNA VHBde al menos 3 MEq/ml y ALT elevada (1,3-10 veces el LSN). Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD, VIH o tratamiento con LMV en las 12 sem anteriores o IFN en las 24 sem anteriores. Se consideró hepatitis compensada si: INR ≤ 1,5; Albúmina ≥ 3g/dl; sin varices esofágicas y bilirrubina total ≤ 2,5 mg/dl</p>	<p>ENT 0,5mg/día 52 semanas (n= 354) LMV 100mg/día 52 semanas (n= 355)</p> <p>44 semanas más (total 96 sem.) los pacientes con respuesta parcial virológica (nivel HBV DNA < 0,7 MEq/ml sin pérdida de HBeAg).</p>	<p>V. principal de eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mejoría histológica (descenso de al menos 2 puntos en la escala de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis en la semana 48) <p>V. secundarias de eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> % pacientes con carga viral indetectable (ADN VHB <300 copias/ml por PCR) Reducción del nivel de DNA del VHB, Pérdida del HBeAg Seroconversión HBeAg Normalización del nivel de ALT Resistencia genética Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tratamiento en pacientes respondedores <p>Variable primaria de seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> % pacientes que suspenden el tto por efectos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> 72% vs 62%. p= 0,009. NNT= 10 IC95% NNT (5,8-38,5) (si falta de datos= no respuesta)* *La mejora histológica solo se evaluó en pac con histología basal evaluable (314/grupo) 77% vs 72% p= 0,191 (si falta de datos , se excluyen del análisis)* 67% vs 36%, p<0,001, NNT= 3 -6,9 log copias/ml vs -5,4 log copias/ml p<0,001 22% vs 20%, p=0,45 21% vs 18%, p= 0,33 68% vs 60%, p=0,02 2% rebotes virológicos (ninguno por resistencia genética) vs 18% rebotes virológicos (71% por resistencia genética). 82% vs 73% respuesta sostenida según protocolo (DNA<0,7 MEq/ml y pérdida de HbeAg) <1% vs 3% p= 0,02 	<p>-La variable principal de eficacia no se utiliza en la práctica clínica y la duración del ensayo es escasa para valorarla y ver sus implicaciones clínicas.</p> <p>-Según Nice 2006 el objetivo principal del tratamiento en pacientes HbeAg + no es la mejoría histológica sino la seroconversión del HBeAg</p> <p>-La reducción media en la puntuación necroinflamatoria fue similar en ambos grupos, no hubo diferencias en el grado de fibrosis.</p> <p>-Variable principal: en el análisis por protocolo las diferencias no son significativas</p>	<p>Aleatorización: 1</p> <p>Doble ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 0</p> <p>Aleatorización apropiada: 1</p> <p>Ciego apropiado: 1</p> <p>Total: 4 puntos</p>

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento/seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p (grupo estudio vs grupo control)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Lai CI et al (4) Financiado por Bristol Myers Squibb	EC fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo controlado con LMV. Randomización 1:1 Comparar la eficacia y seguridad de 48 sem de tto con ENT vs LMV	638 pacientes >16 años. HbeAg- ; HBV DNA $\geq 0,7$ MEq/ml, resto de criterios de inclusión y exclusión similares al EC anterior	ENT 0,5mg/día 52 semanas (n= 325). LMV 100mg/día 52 semanas (n= 313) 44 semanas más (total 96 sem.) los pacientes con respuesta parcial virológica (nivel HBV DNA < 0,7 MEq/ml pero nivel ALT $\geq 1,25$ veces el LSN)	V. principal eficacia <ul style="list-style-type: none"> Mejoría histológica (descenso de al menos 2 puntos en la escala de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis en la semana 48) V. secundarias eficacia <ul style="list-style-type: none"> % pacientes con carga viral indetectable (<300 copias/ml por PCR) Reducción del nivel de DNA del VHB Normalización del nivel de ALT Resistencia genética Respuesta según protocolo (nivel VHB DNA <0,7 MEq/ml y nivel ALT <1,25 veces el LSN) Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tratamiento en pacientes respondedores V principal de seguridad: <ul style="list-style-type: none"> % pacientes que suspenden el tto por efectos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> 70% vs 61%, p= 0,01 NNT= 11, IC95% NNT(5,8-50) 90% vs 72%, p<0,001, NNT= 6 -5,0 log copias/ml vs -4,5 log copias/ml p<0,001 78% vs 71%, p=0,045 2% rebotes virológicos (0% por resistencia genética) vs 8% rebotes virológicos (80% por resistencia genética) 85% vs 78%, p=0,04 48% vs 35%. 2% vs 3% p=0,44 	<p>-La variable principal de eficacia no se utiliza en la práctica clínica y la duración del ensayo es escasa para valorarla y ver sus implicaciones clínicas.</p> <p>-La reducción media en la puntuación necroinflamatoria fue similar en ambos grupos</p>	<p>Aleatorización: 1</p> <p>Doble ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 0</p> <p>Aleatorización apropiada: 1</p> <p>Ciego apropiado: 1</p> <p>Total: 4 puntos</p>

Referencia	Tipo de estudio objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento/seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p (grupo estudio vs grupo control)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Sherman M et al. (6) Financiado por Bristol Myers Squibb	EC fase III, randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento, multicéntrico, paralelo controlado con LMV. Randomización 1:1 Comparar la eficacia de 48 sem tto ENT vs continuar con LMV en pacientes refractarios a LMV	286 pacientes > 16 años con hepatitis crónica compensada confirmada con biopsia, HBeAg+ y refractarios a LMV . Concentración de HBV DNA de al menos 3 MEq/ml y ALT 1.3-10 veces el LSN. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD y VIH. No se permitió tto previo con nucleós(t)idos distintos a LMV, ni con interferón alfa en los 6 meses previos a la randomización.	ENT 1mg/día 52 sem (n= 141) LMV 100mg/día 52 sem (n= 145)	V. principal <ul style="list-style-type: none"> Mejoría histológica (descenso de al menos 2 puntos en la escala de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis en la semana 48) Alcanzar como variable compuesta: HBV DNA<0.7MEq/ml y ALT<1.25*LSN a las 48 sem V. secundarias: <ul style="list-style-type: none"> Reducción del nivel de DNA del VHB % pacientes con carga viral <300copias/ml por PCR Pérdida del HBeAg Seroconversión HBeAg Normalización del nivel de ALT Respuesta al tto (HBV DNA <0,7 MEq/ml y pérdida del HbeAg) Respuesta sostenida tras 24 sem sin tto Resistencia genética a ENT (datos EMEA) V.principal seguridad: <ul style="list-style-type: none"> % pacientes que suspenden el tto por efectos adversos 	V.principal <ul style="list-style-type: none"> 55% vs 28%, p< 0,0001. NNT= 4; IC 97,5% NNT (2,4-7,4) 55% vs 4%, p< 0,0001 V.secundarias: <ul style="list-style-type: none"> -5,11 log copias/ml vs -0,48 log copias/ml, p<0,0001 19% vs 1%, p<0,0001 10% vs 3%, p<0,0278 8% vs 3%, p= 0,06 61% vs 15%, p<0,0001 9% vs <1%, p=0,0008 5 de 13 vs 1 de 1 7%, 16%, 24% resistencia acumulada a 1, 2 y 3 años respectivamente (fuente informe EPAR de la EMEA) 1% vs 7% 	-El comparador más idóneo hubiera sido Adefovir, pero al inicio del estudio no estaba autorizado. -La respuesta es peor que en pacientes naive -6% de los pacientes tenían, a nivel basal, mutaciones asociadas con resistencia a ENT.	Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1 Total: 4 puntos

Referencia	Tipo de estudio objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento/seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p (grupo estudio vs grupo control)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Gish RG et al (3) Financiado por Bristol Myers Squibb	EC fase III, randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento, multicéntrico, paralelo controlado con LMV. Continuación del ensayo de Chang et al (tras 52 sem se extendió 44 sem más) Comparar la eficacia y seguridad del tto ENT vs LMV en pacientes HBeAg+ con respuesta virológica en la semana 48.	Se incluyen los pacientes con "respuesta virológica", (nivel HBV DNA < 0,7 MEq/ml pero sin pérdida del HBeAg) en la semana 48, del ensayo de Chang et al. De los 709 pac, tienen respuesta virológica 412, y de ellos continúan 407 Ver características de la población en ensayo de Chang et al	ENT 0,5mg/día 96 sem (n= 243) LMV 100mg/día 96 sem (n= 164)	End-point virológico <ul style="list-style-type: none"> HBV DNA < 300 copias/ml (57 IU/ml) por PCR End-point bioquímico <ul style="list-style-type: none"> Normalización de ALT End-points serológicos <ul style="list-style-type: none"> Seroconversión HBeAg Respuesta según protocolo (pérdida de HBeAg y nivel HBV DNA < 0,7 MEq/ml) Respuestas mantenidas tras 24 sem sin tto (pacientes del 2º año) Variable de seguridad: <ul style="list-style-type: none"> pacientes que suspenden el tto por efectos adversos % pacientes con efectos adversos "graves" 	<ul style="list-style-type: none"> 74% vs 37%. Dato acumulado de todos los pacientes a 96 sem es 80% vs 39%, p<0,0001 79% vs 68%. Dato acumulado de todos los pacientes a 96 sem es 87% vs 79%, p=0,0056 11% vs 12%. Dato acumulado de todos los pacientes a 96 sem es 31% vs 26%, p= ns 15% vs 16%. Dato acumulado de todos los pacientes a 96 sem es 31% vs 26%, p=ns Viroológica: 23% vs 25% Bioquímica: 70% vs 72% Seroconversión: 73% vs 70% 1 paciente ENT vs 9 pacientes con LMV 8% en cada grupo 	-Las respuestas mantenidas son "sin tto de consolidación", tal y como se hace actualmente. -Criterios de respuesta que conllevan suspensión del tto se seleccionaron hace más de 5 años y no reflejan la práctica actual -13 de 354 pac del grupo ENT tuvieron rebote virológico durante los 2 años (ninguno con disminución de la sensibilidad fenotípica) -No todos los pacientes reciben un tto de 96 sem (estudio no comparable con otros que puedan tener duración similar)	Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1 Total: 5 puntos