

**PERÚ****Ministerio  
de Salud**Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y DrogasDECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ  
"Año de Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso  
Climático"

## **INFORME TECNICO 2014-DIGEMID-DAUM-ETES/MINSA**

**Solicitante:** Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)

**Proceso:** Medicamentos No Considerados en el PNUME (RM N° 540-2011/MINSA)

### **I. DATOS DE LA SOLICITUD**

**Medicamento solicitado:** Entecavir 0.5mg Tableta

**Indicación específica:** Infección crónica causada por el virus de Hepatitis B

**Número de casos:** En la solicitud presentada por la DGSP indica 250 casos anuales

**Motivo de la solicitud:** -Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos en el PNUME.  
-Disminución significativa del costo, con el uso de una alternativa de diferente concentración y/o forma farmacéutica a las consideradas en el PNUME.

### **II. DATOS DE LOS MEDICAMENTOS**

**Denominación Común Internacional:** Entecavir

**Formulación propuesta:** Entecavir 0.5mg tabletas

**Disponibilidad a nivel Nacional:** 01 Registro Sanitario vigente

**Alternativas en el PNUME:** Lamivudina 150mg Tableta  
Tenofovir 300mg tableta

### **III. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA**

#### **Indicación/Condición Clínica**

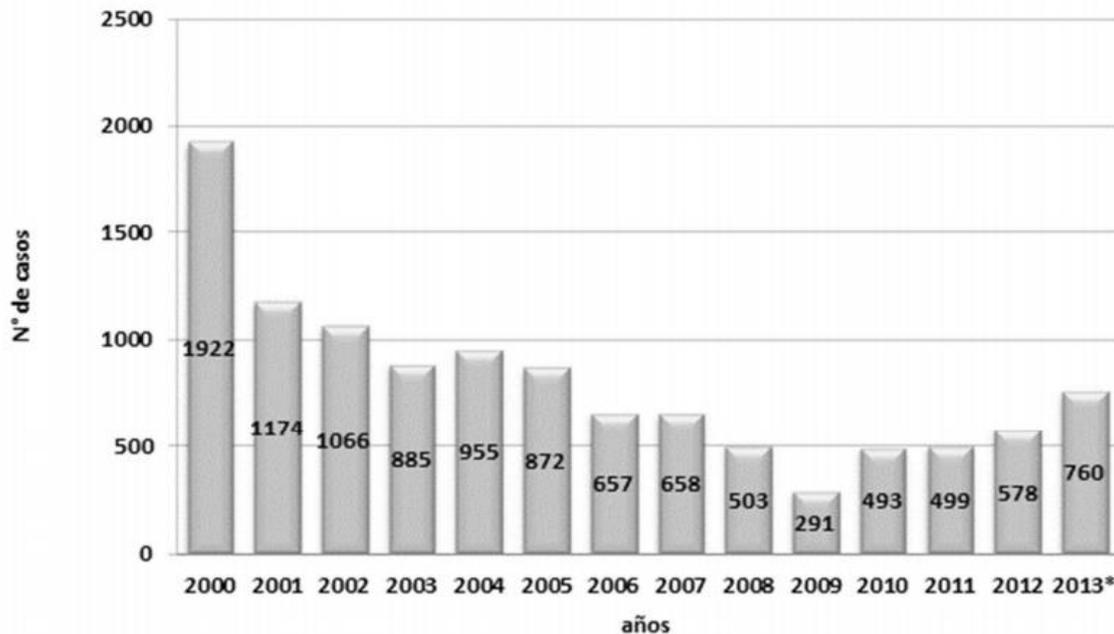
El virus de la hepatitis B es un hepadnavirus de 42 nm (partícula Dane, compuesta de HBsAg y por el núcleo o Core) con una cubierta exterior (HBsAg), nucleocápside interior (HBcAg), ADN polimerasa y genoma de ADN parcialmente bicatenario de 3200 nucleótidos. La forma circulante del HBcAg es el HBeAg, un marcador de replicación y de contagiosidad viral<sup>1</sup>.

Unos 2000 millones de personas han resultado infectadas por el virus de la hepatitis B, más de 350 millones de ellas padecen la infección de forma crónica, y entre 500 000 y 700000 mueren anualmente como consecuencia de esa infección. En el Perú según la

<sup>1</sup> GENESIS. Hospital Universitari "Virgen de Arrixaco". Informe Técnico de Evaluación Entecavir (VHB) 2008. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://grupodetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#E](http://grupodetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#E)

Red Nacional de Epidemiología el número de casos confirmados + probables durante el año 2013 hasta la semana epidemiológica N°44 fue de 760.<sup>2</sup>

Gráfico 1: Número de casos (confirmados + probables) de hepatitis B por años  
Perú 2004-2013



Las formas más importantes de hepatitis B crónica son:

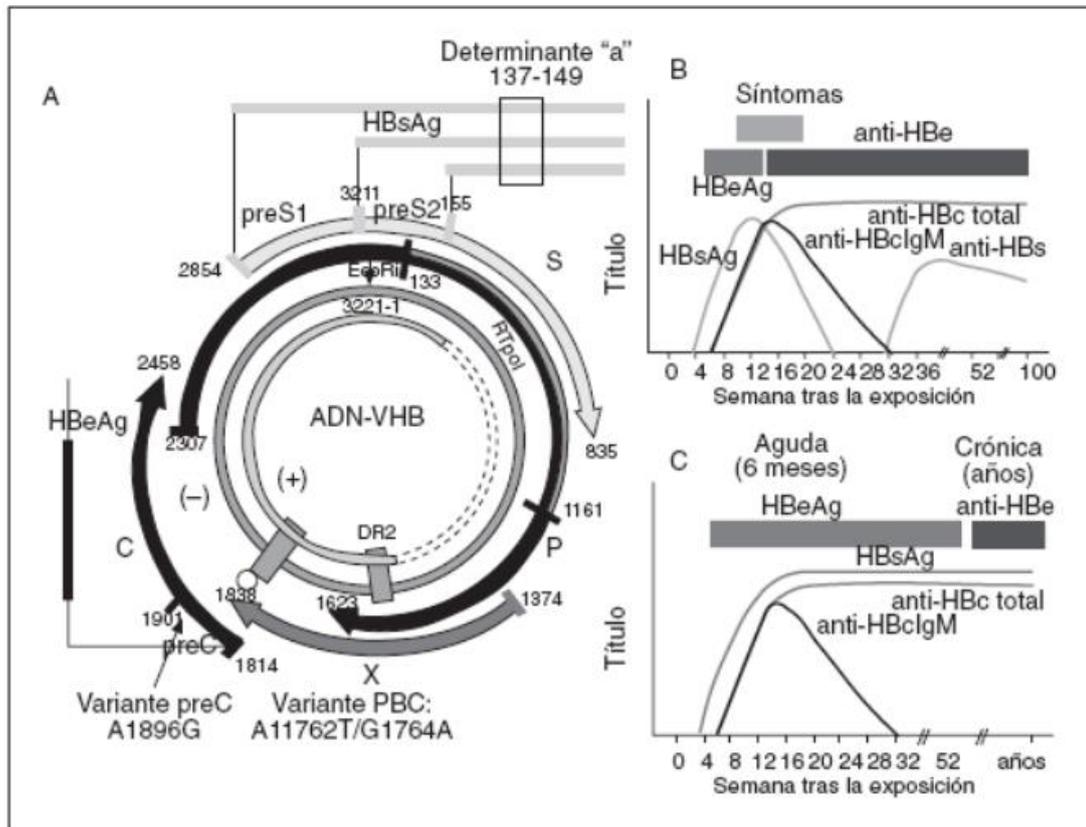
- HBeAg positivo: cepa salvaje. Se produce en la fase inicial o precoz del VHB.
  - Según en qué etapa de la vida se adquiera la enfermedad:
  - Fase perinatal: también conocida como FASE INMUNOTOLERANTE. Se caracteriza por HBeAg positivo, niveles altos de ADN-VHB y ausencia de lesión histológica o leve.
  - En adolescencia o época adulta: también conocida como FASE INMUNOACTIVA. Se caracteriza por valores de ALT elevados, ADN-VHB de  $10^5$  -  $10^{10}$  copias/mL y daño hepático en biopsia.
  - Puede existir seroconversión de HBeAg a anti HBe precedida por un aumento de los niveles de ALT, descenso de la replicación viral y aumento de fenómenos inflamatorios intrahepáticos.
- HBeAg negativo: debido a mutantes en la región precore o promotor del core que evita la producción de HBeAg. Se caracterizan por anti HBe positivos, ALT elevada y actividad necroinflamatoria en la biopsia
- Portador inactivo: HBeAg negativo, anti HBe positivo, VHB-ADN <  $10^5$  copias/ml, ALT repetidamente normal y biopsia hepática normal, o con fibrosis o inflamación mínimas<sup>3</sup>.

Gráfico 2: (A) Esquema del Genoma del VHB, indicando las diferentes regiones codificantes S, P, X y C, Superpuesto en la región P se indica el fragmento correspondiente a la polimerasa viral (Rtpol). Junto a las

<sup>2</sup> MINSa. Dirección General de Epidemiología. : Red Nacional de Epidemiología (RENACE) – DG E – MINSa. Recuperado en el link: <http://www.dge.gob.pe/vigilancia/sala/2013/SE44/hepatitisb.pdf>

<sup>3</sup> GENESIS. Hospital Universitario "Virgen de Arrixaco". Informe Técnico de Evaluación Entecavir (VHB) 2008. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#E](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#E)

regiones S y C se esquematizan las proteínas HBsAg y HBe. (B) Infección Aguda por VHB autolimitada. (C) Infección crónicas, con seroconversión antiHBe.



La hepatitis B es una enfermedad viral (VHB) transmitida por vía percutánea y permucosa, que puede adquirirse por transmisión sexual. La infección puede resultar en una enfermedad autolimitada y no requerir tratamiento, especialmente en los adultos que adquirieron la infección, pero también puede resultar en un estado de infección crónica si se adquiere por vía perinatal o en la primera infancia. La mayoría de las personas son asintomáticas aunque algunos presentan complicaciones como cirrosis, carcinoma hepatocelular o insuficiencia hepática. Las personas procedentes de zonas endémicas (Asia, África, Europa del Este) o usuario de drogas inyectables y las personas con conductas de alto riesgo sexual, tienen un riesgo mayor. Los marcadores serológicos son esenciales para hacer el diagnóstico y la evaluación de actividad de la enfermedad, incluyendo la diferenciación entre las personas con infección aguda y crónica, y portadores asintomáticos. Algunos pacientes con infección aguda pueden desarrollar insuficiencia hepática y requerir trasplante de hígado<sup>4</sup>.

#### IV. TRATAMIENTO

Según la Norma Técnica de Salud para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Viral B - NTS N° 092-MINSA/DGSP-V.01:

El tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) consistirá en el empleo de fármacos de probada eficacia y seguridad en el contexto internacional. El

<sup>4</sup> The best practice Hepatitis B. Actualizado por última vez: Mar 17, 2014. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/127/basics/epidemiology.html>



manejo se realiza con antivirales o inmunomoduladores y de acuerdo a las indicaciones de inicio de tratamiento:<sup>5</sup>

**Escenario 1.-** Pacientes con hepatitis Viral B Crónica HBeAg (+): Si los niveles del ADN-VHB están por encima de 20,000 UI/ml o 116,400 copias/ml (factor de conversión 5.82copias/UI) y el nivel de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) más de dos veces del límite superior normal y que persiste por más de tres meses.

**PACIENTE CON HEPATITIS B CRONICA HBeAg (+):**

Tratamiento de primera línea	Fármaco	Duración del tratamiento
	Interferón convencional <sup>a</sup>	24 semanas
	Entecavir o Tenofovir	Definido <sup>b</sup>
Indefinido <sup>c</sup>		

**Escenario 2.-** Pacientes con Hepatitis Viral B Crónica HBeAg (-): Si los niveles del ADN-VHB están por encima de 2,000 UI/ml u 11,640 copias/ml (factor de conversión 5.82copias/UI) y, el nivel de transaminasa glutámica pirúvica (TGP) más de dos veces del límite superior normal y que persista por más de tres meses.

**PACIENTE CON HEPATITIS B CRÓNICA HBeAg (-):**

Tratamiento de primera línea	Fármaco	Duración del tratamiento
	Interferón convencional <sup>a, b</sup>	48 semanas
	Entecavir o Tenofovir	Indefinido

- Una revisión<sup>6</sup>. Indica que la razón fundamental para el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHB es reducir el riesgo de progresión de la enfermedad hepática crónica, la transmisión a otras personas, y otras complicaciones a largo plazo de hepatitis B crónica como cirrosis y carcinoma hepatocelular. Las recomendaciones de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas sugieren lo siguiente:
  - Pacientes HBeAg-positivos: El tratamiento se recomienda para aquellos pacientes sin cirrosis con niveles de ADN-VHB >20.000 UI/ml y ALT >2 x ULN. Deben ser considerados para la terapia antiviral los pacientes con cirrosis compensada y niveles de ADN-VHB>2.000 UI/ml, los pacientes con cirrosis descompensada y ADN-VHB detectable por el ensayo de PCR independientemente del nivel de ALT sérica. El tratamiento debe ser retrasado por tres a seis meses en el diagnóstico reciente de pacientes HBeAg positivo con enfermedad hepática compensada para determinar si la seroconversión HBeAg es espontánea.

<sup>5</sup> MINSA – Dirección General de Salud de las Personas. Norma Técnica de Salud para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Viral B - NTS N° 092-MINSA/DGSP-V.01

<sup>6</sup> Up ToDate. Entecavir. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://www.MedicinesComplete.com/MC/BnF/Current/PHP9301-method.htm?q=lidocaine%20with%20glucose&t=Search&SS=Text&p=2#\\_hi](http://www.MedicinesComplete.com/MC/BnF/Current/PHP9301-method.htm?q=lidocaine%20with%20glucose&t=Search&SS=Text&p=2#_hi)



- Los pacientes con hepatitis crónica cuyos niveles séricos de ALT son persistentemente por debajo de dos veces el límite superior de lo normal, deben ser observados, se indica el tratamiento siempre y cuando los niveles séricos de ALT se vuelven más altos. las posibles excepciones a esta regla son los que tienen brotes recurrentes de hepatitis HBeAg, que no desaparecen pacientes con erupciones ictericas, aquellas con los hallazgos histológicos activos o avanzados (por ejemplo, inflamación moderada/grave o cerrar la fibrosis/cirrosis), y los pacientes mayores de 40 que permanecen HBeAg positivos con los niveles de ADN VHB persistentemente altos. El tratamiento también puede estar indicado con el VHB.
2. Una guía de práctica clínica<sup>7</sup> sobre el manejo de infección crónica por el Virus de Hepatitis B, estableció dos estrategias diferentes de tratamiento tanto para pacientes con HBC HBeAg-positiva y HBeAg-negativa: tratamiento de duración limitado con (PEG-) IFN o una de NA y el tratamiento a largo plazo con Análogos de Nucleótidos NA(s), la cual se resume en la tabla adjunta:

**Table 4. Main respective advantages and disadvantages of (pegylated) interferon alpha [(PEG-)IFN] and nucleos(t)ide analogues (NAs) in the treatment of chronic hepatitis B.**

	(PEG-)IFN	NAs
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finite duration</li> <li>• Absence of resistance</li> <li>• Higher rates of anti-HBe and anti-HBs seroconversion with 12 mo of therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potent antiviral effect</li> <li>• Good tolerance</li> <li>• Oral administration</li> </ul>
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate antiviral effect</li> <li>• Inferior tolerability</li> <li>• Risk of adverse events</li> <li>• Subcutaneous injections</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indefinite duration</li> <li>• Risk of resistance</li> <li>• Unknown long-term safety</li> </ul>

3. Una guía de práctica clínica<sup>8</sup>. estableció las siguientes recomendaciones respecto al tratamiento antiviral de Adultos con hepatitis B crónica,:
- Discutir las opciones de tratamiento, los efectos adversos y pronóstico a largo plazo con el paciente antes de iniciar el tratamiento.
  - Re-evaluar el riesgo de la persona de exposición al VIH antes de iniciar el tratamiento y oferta repetir la prueba si es necesario.
  - Ofrecer tratamiento antiviral a los **adultos mayores de 30 años** que tienen VHB **ADN superior a 2000 UI/ml** y ALT anormal (mayor o igual a 30 UI/L en los varones y mayor o igual a 19 IU/L en las mujeres) en dos pruebas consecutivas con una diferencia de 3 meses.
  - Ofrecer tratamiento antiviral **a los adultos menores de 30 años** que tienen VHB **ADN superior a 2000 UI/ml** y ALT anormal (mayor o igual a 30 UI/L en varones y mayor o igual a 19 IU/L en las mujeres) en dos pruebas consecutivas con una diferencia de 3 meses, si hay evidencia de necroinflamado o fibrosis en la biopsia del hígado o una puntuación de elastografía transitoria superior a 6 kPa.
  - Peginterferón alfa-2a se recomienda como una opción para el tratamiento inicial de los adultos con hepatitis B crónica HBeAg-positiva o HBeAg-negativo, dentro de sus indicaciones autorizadas.

<sup>7</sup> European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012 Jul; 57(1):167-85. Doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010. Epub 2012 Mar 20. Erratum in: J Hepatol. 2013 Jan; 58(1):201. Janssen, Harry [corrected to Janssen, Harry L A]. PubMed PMID: 22436845. Disponible en: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(12\)00167-5/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00167-5/pdf)

<sup>8</sup>NICE clinical guideline 165. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hepatitis B (chronic). June 2013. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [guidance.nice.org.uk/cg/165](http://guidance.nice.org.uk/cg/165)



- Entecavir, dentro de su autorización de comercialización, se recomienda como una opción para el tratamiento de personas con crónica HBeAg-positiva o HBeAg-negativo hepatitis B en los cuales está indicado el tratamiento antiviral.
  - La telbivudina no se recomienda para el tratamiento de la hepatitis crónica B.
  - Personas que actualmente reciben adefovir dipivoxil deben ofrecer la opción de cambiar a un tratamiento diferente.
  - Oferta tenofovir disoproxil o entecavir, según la anterior exposición antiviral: ofrecer tenofovir disoproxil a personas con antecedentes de resistencia a lamivudina.
4. Una guía de práctica clínica sobre el manejo de infección por Virus de Hepatitis B Crónica<sup>9</sup>. Menciona:

a) En pacientes HbeAg-positivo:

Las tasas de respuesta a los 6 meses siguientes a los 12 meses de PEG-IFN y los 12 meses de tratamiento con NA se dan en la Tabla 2. Las tasas de seroconversión anti-HBe fueron del orden del 30% con PEG-IFN y aproximadamente el 20% de las NAs. A 6 meses en curso de PEG-IFN-2a y/o una dosis más baja son inferiores a la recomendada a los 12 meses. Las tasas de seroconversión anti-HBe son mejorado durante los primeros 6 meses después del tratamiento PEG-IFN [63,72]. Las tasas de seroconversión anti-HBe aumentan con la continua terapia de NA, pero se ven afectados si se produce la resistencia. Anti-HBe seroconversión es menos duradero después de la interrupción del NA en comparación con la terapia de PEG-IFN. Durabilidad después anti-HBe seroconversión tras el tratamiento con más potente agentes, es decir, entecavir y tenofovir, requiere una evaluación adicional. En los pacientes adherentes al tratamiento, las tasas de remisión virológicas de > 90% se puede mantener con entecavir en curso o tenofovir mayor igual a 3 años.

**Table 2. Results of main studies for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B at 6 months following 12 months (48 or 52 weeks) of pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and at 12 months (48 or 52 weeks) of nucleos(t)ide analogue therapy.**

	PEG-IFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Anti-HBe seroconversion (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT normalisation# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg loss (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

\*PEG-IFN were given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.

#The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to ≤1.25-times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or ≤1.3-times the ULN in the telbivudine trial).

Las tasas de pérdida HBsAg a los siguientes 12 meses de tratamiento fueron 3 - 7% con PEG-IFN, 1% con lamivudina, 0% con adefovir, 2% con entecavir, 0,5% con telbivudina, y 3% con Tenofovir. Las tasas de pérdida de HBsAg aumentan después del final de la terapia con (PEG-) IFN en pacientes con respuesta virológica sostenida fuera de tratamiento y con prolongación de la terapia NA(s).

<sup>9</sup> European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012 Jul; 57(1):167-85. Doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010. Epub 2012 Mar 20. Erratum in: J Hepatol. 2013 Jan; 58(1):201. Janssen, Harry [corrected to Janssen, Harry L A]. PubMed PMID: 22436845. Disponible en: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(12\)00167-5/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00167-5/pdf)



b) En pacientes HBeAg negativos: Las tasas de respuesta a los 6 meses siguientes a los 12 meses de PEG-IFN y a los 12 meses de tratamiento con NA se dan en la Tabla 3. Las tasas de respuesta fuera del tratamiento virológica sostenida fueron del orden de 20% a los 6 meses posteriores a los 12 meses de PEG-IFN terapia y <5% después de la suspensión de 12 meses de la terapia NA (s). En pacientes adherentes al tratamiento, las tasas de remisión virológicas > 95% se pueden mantener con entecavir o tenofovir mayor igual de 3-5 años. La tasa de pérdida de HBsAg después de 12 meses de tratamiento fueron 3% con PEG-IFN-2a (a los 6 meses después del final de la terapia) y 0% con lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina o tenofovir. Las tasas de pérdida de HBeAg aumentan un 9% a los 3 años y 12% a los 5 años después del tratamiento con PEG-IFN-2.

Table 3. Results of main studies for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B at 6 months following 12 months (48 weeks) of pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and at 12 months (48 or 52 weeks) of nucleos(t)ide analogue therapy.

	PEG-IFN	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	PEG-IFN-2a	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dose*	180 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[91]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
HBV DNA <60-80 IU/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT normalisation# (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg loss (%)	4	0	0	0	0	0

\*PEG-IFN-2a was given as percutaneous injections once weekly and nucleos(t)ide analogues as oral tablets once daily.

#The definition of ALT normalisation varied among different trials (i.e. decrease of ALT to ≤1.25-times the upper limit of normal (ULN) in the entecavir or ≤1.3-times the ULN in the telbivudine trial).

- Una guía de práctica clínica<sup>10</sup>. del Comité de Revisor de las Guías NICE, evaluó la evidencia disponible, y concluyó que entecavir puede ser considerado como una opción costo efectivo para el tratamiento de las personas con hepatitis crónica HbeAg-positivo en quienes está indicado el tratamiento antiviral. Otra guía de práctica clínica<sup>11</sup> de los mismos autores, señala que las directrices europeas actuales recomiendan **entecavir o tenofovir disoproxil** en monoterapia como tratamiento de primera línea.
- Entecavir debe tomarse por vía oral, una vez al día, según el siguiente esquema de dosificación:<sup>12</sup>
  - Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos: 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]): 1 mg una vez al día en ayunas (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida).
- Se desconoce la duración óptima del tratamiento con entecavir. Sin embargo 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

<sup>10</sup>NICE clinical guideline 153. National Institute for Health and Clinical Excellence. Entecavir for the treatment of Hepatitis chronic B. Aug. 2008. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [guidance.nice.org.uk/cg153](http://guidance.nice.org.uk/cg153)

<sup>11</sup> NICE clinical guideline 173. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tenofovir disoproxil for the treatment of Hepatitis chronic B. July 2009. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [guidance.nice.org.uk/cg173](http://guidance.nice.org.uk/cg173)

<sup>12</sup> GENESIS. Hospital Universitario "Virgen de Arrixaco". Informe Técnico de Evaluación Entecavir (VHB) 2008. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#E](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#E)



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.
- Entecavir no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

## V. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

1. Entecavir es un análogo de nucleósidos administrado por vía oral, que ha sido aprobado para el tratamiento de la infección por el virus de la Hepatitis B crónica en adultos con evidencia de replicación viral activa y evidencia de una elevación persistente de las transaminasas en suero o en enfermedad histológicamente activa. Actúa inhibiendo la ADN polimerasa viral responsable de la réplica de hepatitis B (VHB)<sup>13</sup>.
2. El estudio de Ting-Tsung Chang et al.<sup>14</sup> realizado en pacientes nuevos, entecavir se asoció a mayores índices de mejora histológica, virológica y bioquímica que lamivudina. No hubo diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes que presentaron seroconversión (objetivo secundario en este ensayo). En el ensayo también se apunta un rebote virológico en el 2 % de los pacientes tratados con entecavir frente al 18% del grupo de lamivudina. En ningún paciente del grupo de entecavir con rebote virológico se encontraron resistencias en el análisis genotípico frente al 71 % de pacientes de grupo de lamivudina (con aumento de carga viral).

Ting-Tsung Chang et al.<sup>15</sup> A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HbeAg-Positive Chronic Hepatitis B.

**Nº de pacientes:** 709

**Diseño:** estudio fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado.

**Grupo activo:** Entecavir 0.5 mg una vez al día durante 52 semanas

**Grupo control:** Lamivudina 100 mg una vez al día durante 52 semanas

**Criterios de inclusión:** Pacientes > de 16 años con Hepatitis B crónica, HBeAg positivo y función hepática compensada. Los pacientes elegidos también cumplían los siguientes criterios: HBsAg detectable al menos 24 semanas antes del screening, evidencia de hepatitis crónica en la biopsia (dentro de las 52 semanas anteriores a la randomización), evidencia de DNA VHB 4 semanas anteriores al screening y alanina aminotransferasa de 1.3-10 veces por encima del límite normal.

**Criterios de exclusión:** coinfección con hepatitis C, D y/o VIH, presencia de otras formas de enfermedad hepática, uso de interferón  $\alpha$ , timosina  $\alpha$  o agentes antivirales con actividad frente a la hepatitis B dentro de las 24 semanas antes de la randomización, terapia primaria con lamivudina de más de 12 semanas,  $\alpha$ -fetoproteína > 100 ng/ml, historia de ascitis con requerimientos de diuréticos o paracentesis, y tratamiento previo con entecavir.

**Tipo de análisis:** por intención de tratar.

<sup>13</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008. TAG N°153

<sup>14</sup> GENESIS. Hospital Universitari "Virgen de Arrixaco". Informe Técnico de Evaluación Entecavir (VHB) 2008. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#E](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#E)

<sup>15</sup> GENESIS. Hospital Universitari "Virgen de Arrixaco". Informe Técnico de Evaluación Entecavir (VHB) 2008. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#E](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#E)



**Variable principal:** proporción de pacientes con mejora histológica a las 48 semanas (definida como mejora de al menos 2 puntos en la escala de Knodell, junto con no empeoramiento de la fibrosis según escala de Knodell).

**Variables secundarias:** virológicas (VHB DNA <300 copias/ml por PCR, VHB DNA <0.7MEq/ml por ensayo de cadena ramificada y cambio de DNA VHB desde nivel basal (-log copias/ml)), bioquímicas (normalización de ALT) y serológicas (pérdida de HBeAg, seroconversión de HbeAg y pérdida de HBsAg).

Variable principal	Entecavir 0.5mg N(354)	Lamivudina 100 mg N (355)	p	RAR	NNT
Proporción de pacientes con mejora histológica a las 48 semanas	72%	62%	0.009	10% (2.6-17.2)	10 (6-38)
<b>Objetivos secundarios</b>					
VHB DNA <300 copias/ml por PCR	67%	36%	<0.001	31% (23.3-37.3)	4
VHB DNA <0.7MEq/ml por ensayo de cadena ramificada	91%	65%	<0.001	26% (19.8-31.4)	4
Cambio de DNA VHB desde nivel basal (-log copias/ml)	-6.9 ± 2.0	-5.4 ± 2.6	<0.001	-	-
Normalización de ALT N° (%)	68%	60%	0.02	8% (1.3-15.4)	13
Pérdida de HBeAg	22%	20%	0.45 ns	-	-
Seroconversión de HbeAg	21%	18%	0.33 ns	-	-
Pérdida de HBsAg	2%	1%	0.52 ns	-	-

3. En el estudio de Ching-Lung Lai et al<sup>16</sup>, entecavir se asoció a índices de mejora histológica, virológica y bioquímica que fueron estadísticamente significativos que lamivudina. Aunque esto sugiere que entecavir sería más efectivo que lamivudina en estos pacientes, es necesario una vigilancia a largo plazo. La potente supresión de la replicación del virus hace que el riesgo de aparición de resistencias sea menor. En este estudio no hay evidencia de aparición de resistencias.

Ching-Lung Lai et al. Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg- Negative Chronic Hepatitis B.

**Nº de pacientes:** 638

**Diseño:** fase III, multicéntrico, doble-ciego, randomizado, controlado con lamivudina.

**Tratamiento grupo activo:** entecavir 0.5 mg diario

**Tratamiento grupo control:** lamivudina 100 mg diario

**Criterios de inclusión:** Pacientes >16 años con Hepatitis B crónica, HBeAg negativo y función hepática compensada.

Los pacientes elegidos también cumplían los siguientes criterios: HBsAg detectable al menos 24 semanas antes del screening, evidencia de hepatitis crónica en la biopsia (dentro de las 52 semanas anteriores a la randomización), evidencia de DNA VHB 4 semanas anteriores al screening (al menos 2 semanas antes del screening), indetectable HBeAg, detectable anti-HBe, nivel de DNA VHB en suero de al menos 0.7 MEq/ml y alanina aminotransferasa de 1.3-10 veces por encima del límite normal.

**Criterios de exclusión:** coinfección con hepatitis C, D y/o VIH, presencia de otras formas de enfermedad hepática, uso de interferón  $\alpha$ , timosina  $\alpha$  o agentes antivirales con actividad frente a la hepatitis B dentro de las 24 semanas antes de la

<sup>16</sup> GENESIS. Hospital Universitari "Virgen de Arrixaco". Informe Técnico de Evaluación Entecavir (VHB) 2008. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#E](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#E)



randomización, terapia primaria con lamivudina de más de 12 semanas,  $\alpha$ -fetoproteína > 100 ng/ml, historia de ascitis con requerimientos de diuréticos o paracentesis, y tratamiento previo con entecavir.

**Tipo de análisis:** por intención de tratar

**Variable principal:** proporción de pacientes con mejora histológica a las 48 semanas (definida como mejora de al menos 2 puntos en la escala de Knodell, junto con no empeoramiento de la fibrosis según escala de Knodell, junto no empeoramiento de la fibrosis según la misma escala).

**VARIABLES SECUNDARIAS:** virológicas (VHB DNA <300 copias/ml por PCR, VHB DNA <0.7MEq/ml por ensayo de cadena ramificada y cambio de DNA VHB desde nivel basal (-log copias/ml)), bioquímicas (normalización de ALT)).

Variable principal	Entecavir 0.5mg N(325)	Lamivudina 100 mg N (313)	p	RAR	NNT
Proporción de pacientes con mejora histológica a las 48 semanas	70%	61%	0.01	9% (2.0-17.3)	12 (6-50)
<b>Objetivos secundarios</b>					
VHB DNA <300 copias/ml por PCR	90%	72%	<0.001	18% (12.3-24.2)	6
VHB DNA <0.7MEq/ml por ensayo de cadena ramificada	95%	89%	0.005	6% (1.8-10.1)	17
Cambio de DNA VHB desde nivel basal (-log copias/ml)	-5.0 ± 1.7	-4.5 ± 1.9	<0.001	-	-
Normalización de ALT Nº (%)	78%	71%	0.045	7% (0.2-13.7)	15

4. La Revisión Sistemática de Ke W. et al<sup>17</sup>. Comparó la eficacia y seguridad de Tenofovir y Entecavir en la infección del Virus de la Hepatitis B crónica: El Objetivo fue realizar un metanálisis para discernir la seguridad y la eficacia comparativa entre entecavir y Tenofovir. Se Incluyeron datos publicados relevantes para una comparación de TDF y ETV utilizado en HBV. Tasa de supresión de HBV DNA, tasa normalización de ALT y tasa de seroconversión de HBeAg en 24 semanas y 48 semanas. Perfiles de seguridad de la droga y la resistencia. Los resultados: Siete artículos cumplieron los criterios de inclusión. Cuatro y seis artículos incluyeron datos de tasas de supresión de VHB ADN 24 y 48 semanas, respectivamente, y no encontraron diferencias significativas de las tasas entre los dos fármacos en pacientes crónicos de VHB (TDF vs. ETV: riesgo relativo [RR] = 1.10, IC del 95% = 0,91 – 1.33 y RR = 1,07, 95% CI = 0.99 – 1.17 para 24 y 48 semanas, respectivamente). Para la normalización de ALT tasa (tres estudios durante 24 semanas, cuatro artículos 48 semanas) y tasa de seroconversión de HBeAg (dos y cuatro estudios para 24 y 48 semanas, respectivamente), no se observó diferencia entre TDF y ETV. Además, ninguna diferencia significativa en seguridad plazo fue encontrado para pacientes CHB. Este metanálisis concluyó que **TDF y ETV son igualmente efectivos y seguros para los pacientes crónicos de VHB** después de 24 semanas y 48 semanas de antivirales.

<sup>17</sup> Ke W, Liu L, Zhang C, OS X, Gao Y, et al. Systematic Reviews and Meta-Análisis. Comparación de la eficacia y seguridad de Tenofovir y Entecavir en la infección del Virus de la Hepatitis B crónica 2014. Fecha de acceso junio 2014.

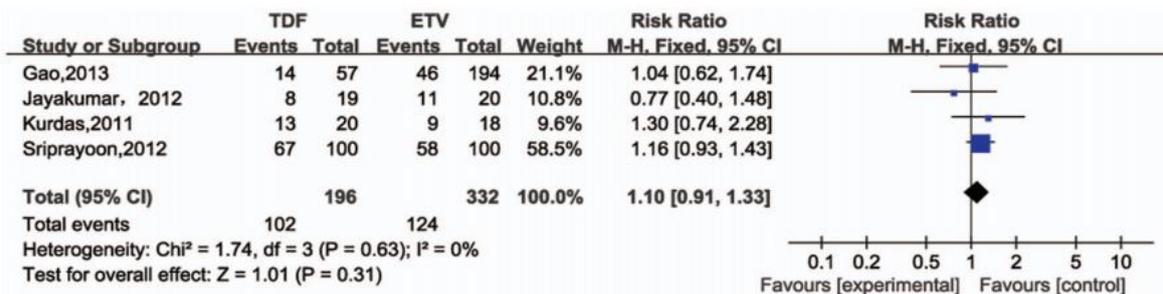


Figure 2. Forest plot for HBV DNA suppression rates 24 weeks post therapy.

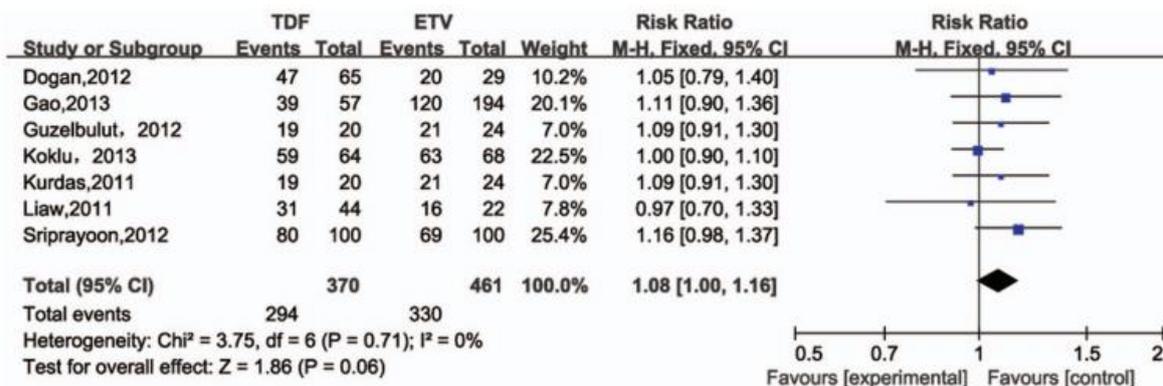


Figure 3. Forest plot for HBV DNA suppression rates 48 weeks post therapy.

doi:10.1371/journal.pone.0098865.g003

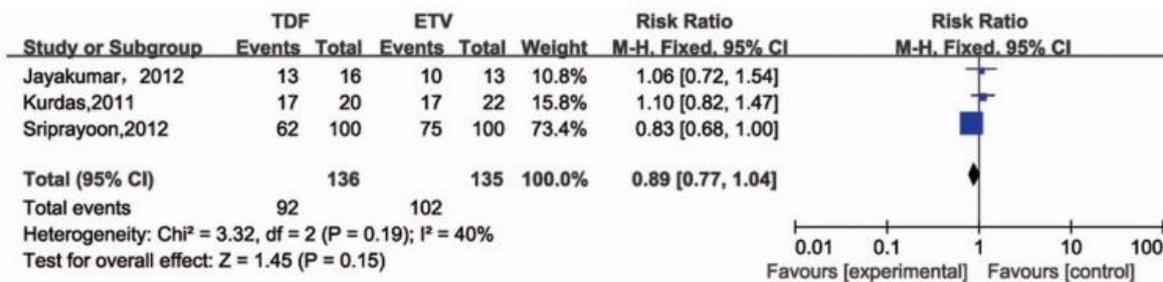


Figure 4. Forest plot for ALT normalization rates 24 weeks post therapy.

doi:10.1371/journal.pone.0098865.g004

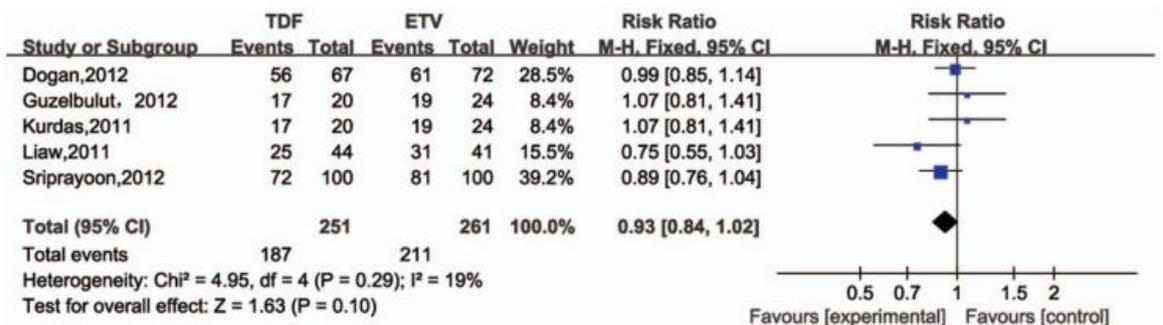




Figure 6. Forest plot for HBeAg seroconversion rates 24 weeks post therapy.

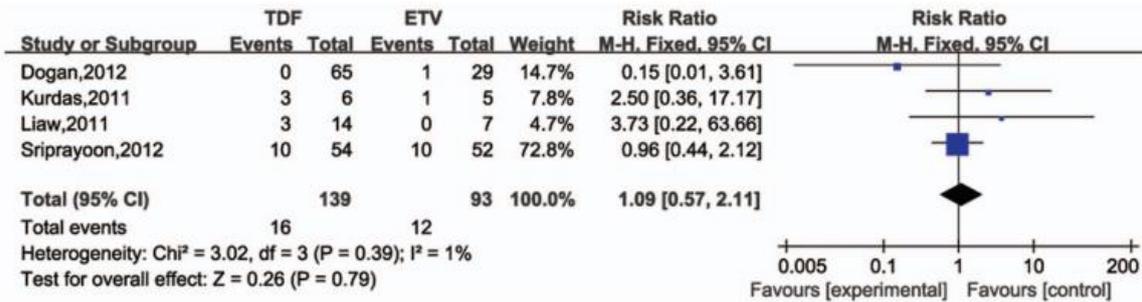


Figure 7. Forest plot for HBeAg seroconversion rates 48 weeks post therapy.

5. La siguientes tablas resumen la comparación con otros medicamentos similares<sup>18</sup>:

Características comparadas con otros medicamentos similares						
Nombre	Tenofovir	Lamivudina	Adefovir	Entevavir	Telbivudina	PegInterferon alfa 2a
<b>Presentación</b>	Comp 245 mg	Comp 100 mg	Comp 10 mg	Comp 0,5 y 1 mg	Comp 600 mg	Jer 180 mcg
<b>Posología</b>	245 mg/día	100 mg /día	10 mg/día	05-1 mg/día	600 mg/día	180 mg/23m
<b>Indicaciones</b>	Tto de la Hep B crónica en adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral activa niveles séricos de ALT elevados de forma continuada y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis.	Tto de la Hep B crónica en adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral activa, niveles séricos de ALT elevados de forma continuada y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis. - Enfermedad hepática descompensada.	Tto de la Hep B crónica en adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral activa, niveles séricos de ALT elevados de forma continuada y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis. - Enfermedad hepática descompensada.	Tto de la Hep B crónica en adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral activa, niveles séricos de ALT elevados de forma continuada y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis.	Tto de la Hep B crónica en adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral, niveles séricos de ALT elevados de forma continuada y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis.	Tto de la Hep B crónica en adultos con antígeno HBe positivo o antígeno HBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada
<b>Características diferenciales</b>	Menor tasa de resistencias No indicado en descompensados	Indicado en descompensados Buena tolerancia Bajo coste Alta tasa de resistencias (70% a los 5 años)	Indicado en descompensados Menor tasa de resistencias Se le atribuye toxicidad renal Respuesta lenta, lo que supone una limitación en pacientes descompensados	Menor tasa de resistencias Respuesta rápida Experiencia disminuida en pacientes resistentes a lamivudina	Menor resistencias -Insuficiente Experiencia Susceptibilidad disminuida en pacientes resistentes a lamivudina	Duración limitada (48 semanas) Administración subcutánea Mala tolerancia Alto coste No indicado en descompensados

<sup>18</sup> GENESIS. Hospital Universitari "Móstoles". Informe de Evaluación de Medicamentos para la Comisión de Farmacia y Terapéutica (VHB) 2008. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://gruposdetrabajo.sefhl.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#E](http://gruposdetrabajo.sefhl.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#E)



<b>Tratamiento de la hepatitis B crónica HBeAg positivo</b>					
	Lamivudina 100 mg/d	Adefovir 10 mg/d	Entecavir 0,5 mg/d	Telbivudina 600 mg/d	Tenofovir 245 mg/d
Seroconversión "s"	< 1%	0%	2%	0%	1,3%
Seroconversión "e"	17%	12%	21%	22%	20,9%
Resistencia primer año	20%	0%	0%	4,4%	0%
Resistencia segundo año	40%	-	0,3%	21,6%	-
Resistencia tercer año	60%	3%	0,6%	-	-
Resistencia cuarto año	70%	-	1,2%	-	-
<b>Tratamiento de la hepatitis B crónica HBeAg negativo</b>					
ADN (-)	66%	51%	90%	88%	91,2%
ALT normal	66%	72%	78%	74%	76,3%
IAH ≤ 2 puntos	63%	64%	70%	67%	72,4%
Resistencia primer año	10%	0%	0%	2%	0%
Resistencia segundo año	22%	3%	0,3%	8,6%	-
Resistencias a 4/5 años	70%	18%/29%	0,8%/1,2%	-	-
<b>Coste/paciente/día (euros)</b>	1,93	13,66	13,52	13,52	9,8

## VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

- Up ToDate. Drug information<sup>19</sup>. Indica que las reacciones adversas son generalmente similares en pacientes adultos y pediátrico, según su frecuencia se establecen las siguientes:
  - Reacciones adversas >10%:
    - Cardiovascular: Edema periférico (16% con enfermedad hepática descompensada)
    - Hepática: Ascitis (15% con enfermedad hepática descompensada), aumento del suero ALT (> 5 x LSN: 11% a 12%, después del tratamiento [lamivudina refractario]: > 10 x ULN y > x 2 Referencia: 12%)
    - Renal: Aumento la creatinina sérica (11% con enfermedad hepática descompensada; 1% al 2% con enfermedad hepática compensada)
    - Varios: Fiebre (14% con enfermedad hepática descompensada)
  - Reacciones adversas entre 1% a 10%:
    - Sistema nervioso central: cefalea (2% a 4%), fatiga (1% a 3%), mareos
    - Dermatológico: Sarpullido
    - Endocrinos y metabólicos: glucosuria (4%), hiperglucemia (2% a 3%), disminución de bicarbonato del suero (2% con enfermedad hepática descompensada).
    - Gastrointestinales: Aumentó lipasa sérica (7%), Amilasa sérica mayor (2% a 3%), dolor abdominal (niños y adolescentes > 1%), diarrea (niños y adolescentes > 1%; adultos ≤1%), sabor desagradable (niños y adolescentes > 1%), vómitos (niños y adolescentes > 1%; adultos < 1%), dispepsia (≤1%), náuseas.
    - Génito-urinario: Hematuria (9%).
    - Hematológicas y oncológicas: carcinoma hepático (6% con enfermedad hepática descompensada).
    - Hepático: Encefalopatía hepática (10% con enfermedad hepática descompensada), aumento del suero aumenta la bilirrubina (2% a 3%), ALT (> 10 x ULN y > x 2 base: 2)
    - Respiratorio: Infección de las vías respiratorias superiores (10% con enfermedad hepática descompensada).

<sup>19</sup> Up ToDate. Entecavir. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://www.UpToDate.com/Contents/entecavir-Drug-Information?Source=search\\_result&Search=entecavir&selectedTitle=1~150](http://www.UpToDate.com/Contents/entecavir-Drug-Information?Source=search_result&Search=entecavir&selectedTitle=1~150)



2. Según la EMA<sup>20</sup>: se presentan los siguientes datos del perfil de seguridad y reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos en pacientes con enfermedad hepática compensada, 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%). También han sido notificadas exacerbaciones de la hepatitis durante y después de la interrupción del tratamiento con entecavir.

b) Listado tabulado de las reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la experiencia de la vigilancia post comercialización y en cuatro ensayos clínicos en los cuales un total de 1.720 pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada recibieron tratamiento bajo régimen doble ciego con entecavir (n = 862) o lamivudina (n = 858) durante un período de hasta 107 semanas.

En estos estudios, los perfiles de seguridad, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio fueron comparables para entecavir 0,5 mg, al día (679 pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, positivos o negativos para el HBeAg durante una mediana de 53 semanas), entecavir 1 mg al día (183 pacientes refractarios a lamivudina tratados durante una mediana de 69 semanas), y lamivudina.

Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento con entecavir se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas. La frecuencia se define como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

- Trastornos del sistema inmunológico: raras: reacción anafiláctica
- Trastornos psiquiátricos: frecuentes: insomnio
- Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: cefalea, mareos, somnolencia
- Trastornos gastrointestinales: frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia
- Trastornos hepatobiliares: frecuentes: aumento de transaminasas
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: poco frecuentes: exantema, alopecia
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: frecuentes: fatiga
- No se han realizado estudios de los efectos de entecavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Mareos, fatiga y somnolencia son reacciones adversas frecuentes que podrían alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Ting-Tsung Chang et al.<sup>21</sup> A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HbeAg-Positive Chronic Hepatitis B.

Lamivudina es considerada una terapia bien tolerada, pero entecavir, en este estudio, demostró un perfil similar. Sin embargo se necesitarían estudios más prolongados para confirmar su seguridad a largo plazo.

<sup>20</sup> EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica (Entecavir). Fecha de acceso junio 2014.

<sup>21</sup> GENESIS. Hospital Universitario "Virgen de Arrixaco". Informe Técnico de Evaluación Entecavir (VHB) 2008. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#E](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#E)



Para el estudio de seguridad y de efectos adversos se cogieron los datos a las 75 semanas en el grupo de entecavir y 65 semanas en lamivudina. Los efectos adversos fueron similares en los 2 grupos: cefaleas, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringeas, tos, fiebre, dolor abdominal, fatiga y diarrea. Muchos de ellos con severidad moderada. Hubieron menos abandonos de tratamiento en el grupo de entecavir que en el de lamivudina (uno frente a nueve); de los 9, 4 de fueron por aumento de ALT. Los efectos adversos serios fueron igualmente similares en ambos grupos. Se observaron aumentos de ALT menos frecuentemente en el grupo de entecavir (12 frente a 26 pacientes). En el grupo de lamivudina, 12 pacientes de los 23 con aumento de ALT se asociaron con aumento de los niveles de ADN de VHB, uno de estos pacientes se asoció con descompensación hepática y murió durante el seguimiento.

Variable principal		Entecavir 0.5mg N(354)	Lamivudina 100mg N (355)	p	RA R	NN H
Proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por efectos adversos durante el ensayo		2%	3%	0.44 ns	--	--
<b>Objetivos secundarios</b>						
Durante el tratamiento	Algún evento adverso	86%	84%	0.34 ns	-	-
	Evento adverso serio	8%	8%	0.78 ns	-	-
	ALT> 2x base y > 10 veces por encima del límite	3%	6%	0.08 ns	-	-
	ALT> 2x base y > 5 veces por encima del límite	10%	17%	0.02	7%	15
	Muertes	0	<1%	0.5 ns	--	--
Seguimiento post- tratamiento	ALT> 2x valor de referencia y >10 veces por encima del límite	1%	7%	0.03	6%	17
	ALT> 2x valor de referencia y > 5 veces por encima del límite	2%	12%	0.002	10%	10

#### 4. Ching-Lung Lai et al.<sup>22</sup> Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B.

Variable principal		Entecavir 0.5mg N(354)	Lamivudina 100mg N (355)	p	RAR	NNH
Proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por efectos adversos durante el ensayo		2%	3%	0.44 ns	--	--
<b>Objetivos secundarios</b>						
Durante el tratamiento	Algún evento adverso	76%	79%	0.30 ns	-	-
	evento adverso serio	6%	8%	0.64 ns	-	-
	ALT> 2x base y > 10 veces por encima del límite	<1%	2%	0.5 ns	-	-
	ALT> 2x base y > 5 veces por encima del límite	2%	3%	0.32 ns	-	-
	Muertes	<1%	0	0.5 ns	-	-
Seguimiento post- tratamiento	ALT> 2x valor de referencia y >10 veces por encima del límite	8%	11%	0.19 ns	-	-
	ALT> 2x valor de referencia y > 5 veces por encima del límite	12%	29%	<0.001	17%	6

La frecuencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Los más frecuentes fueron: cefaleas, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, tos,

<sup>22</sup> GENESIS. Hospital Universitari "Virgen de Arrixaco". Informe Técnico de Evaluación Entecavir (VHB) 2008. Fecha de acceso junio 2014. Disponible en [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#E](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#E)



fiebre, insomnio, dolor de espalda, artralgia, dolor abdominal, fatiga y diarrea. La frecuencia de serios efectos adversos fue similar en ambos grupos. Se produjeron 6 abandonos de tratamiento en el grupo de entecavir por efectos adversos y 9 en el de lamivudina.

5. Prescrire<sup>23</sup>. Hépatite B chronique avec décompensation hépatique. Indican:
- En los pacientes con Hepatitis B crónica viral con descompensación hepática, la terapia antiviral es mantener o mejorar la función hepática, y reducir la carga viral, a la espera de un trasplante de hígado.
  - Ladefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina, tenofovir todos tienen algún efecto, al menos en el corto plazo sobre la carga viral.
  - A partir de 2013, los pacientes con Hepatitis Viral B con descompensación hepática, la eficacia clínica de los antivirales no ha sido demostrado. Entecavir parece tener la mejor relación beneficio-riesgo de reducir la carga viral mientras se induce poca resistencia viral. Sin embargo, existe incertidumbre sobre el efecto cancerígeno.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

1. Durante los últimos cinco años se ha realizado las siguientes adjudicaciones<sup>24</sup> de los productos Entecavir, Tenofovir y Lamivudina con los siguientes resultados:

Descripción del producto	Año de Presentación de Propuesta	Suma de Cantidad Adjudicada	Suma de Monto Adjudicado	Mín. de Precio unitario de adjudicado	Máx. de Precio unitario de adjudicado
ENTECAVIR, 0.5 mg -tableta	2009	990	23,067.00	23.30	23.30
	2012	91,250	1,614,212.50	17.69	17.69
ENTECAVIR, 1 mg - Tableta	2009	3,060	95,686.20	31.27	31.27
	2010	4,206	131,521.62	31.27	31.27
	2011	8,678	268,679.39	30.55	31.27
	2012	57,180	1,773,151.80	31.01	31.01
	2013	58,870	1,825,558.70	31.01	31.01
	2014	53,010	1,643,840.10	31.01	31.01
<b>Total general</b>		<b>277,244</b>	<b>7,375,717.31</b>	<b>17.69</b>	<b>31.27</b>

Descripcion del producto	Año de Presentacion de Propuesta	Suma de Cantidad Adjudicada	Suma de Monto Adjudicado	Mín. de Precio unitario de adjudicado	Máx. de Precio unitario de adjudicado2
Lamivudina, 150 mg, tableta	2008	1,677,800	268,448	0.16	0.16
	2009	3,442,275	514,620	0.15	0.15
	2010	2,337,676	242,655	0.10	0.10
	2011	2,442,900	263,619	0.09	0.59
	2012	7,617,300	680,895	0.09	0.13
	2013	26,500	31,800	1.20	1.20
<b>Total general</b>		<b>17,544,451</b>	<b>2,002,038.19</b>	<b>0.09</b>	<b>1.20</b>

<sup>23</sup> PRESCRIRE. Hépatite B chronique avec décompensation hépatique. La Revue Prescrire Mars 2013/Tome 33N°353. Fecha de acceso 2014

<sup>24</sup> Compras de Tenofovir, lamivudina y Entecavir periodo 2009-2014, según SEACE



Descripcion	Año de Presentacion de Propue:	Suma de Cantidad Adjudicada	Suma de Monto Adjudicado	Mín. de Precio unitario de adjudicado	Máx. de Precio unitario de adjudicado2
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg TAB	2010	33,600	162,552	4.50	4.93
	2011	174,720	861,600	4.50	5.00
	2012	171,590	800,600	4.30	10.00
	2013	368,580	1,379,558	3.40	6.00
	2014	244,180	759,058	3.10	3.33
<b>Total general</b>		<b>992,670</b>	<b>3,963,368.00</b>	<b>3.10</b>	<b>10.00</b>

2. Asumiendo la administración de una tableta de Entecavir de 0.5mg al costo de S/17.69 por tableta con 250 casos anuales y Tenofovir 300mg al costo de S/4.78 por tableta con 250 casos anuales presentados por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA.

a) Costo anual por paciente de Entecavir y Tenofovir:

Medicamento	Dosis Diaria	Costo Unidad Tableta S/	Cantidad Tableta mes x paciente	Costo mes x paciente	Cantidad Tableta año x paciente	Costo año S/ x paciente
Entecavir	0.5mg	17.69	30	S/ 530.70	365	S/ 6,456.85
Tenofovir	300mg	4.78	30	S/ 143.40	365	S/ 1744.70
				<b>Δ Costo por paciente</b>		<b>4,712.15</b>

b) Costo anual por 250 pacientes de Entecavir y Tenofovir:

Medicamento	Dosis Diaria	Costo Unidad Tableta S/	Cantidad Tableta mes x 250 pacientes	Costo mes x 250 pacientes	Cantidad Tableta año x 250 pacientes	Costo año S/ x 250 pacientes
Entecavir	0.5mg	17.69	7500	S/ 132,675.00	91250	S/ 1,614,212.50
Tenofovir	300mg	4.78	7500	S/ 35,850.00	91250	S/ 436,175.00
				<b>Δ Costo por paciente</b>		<b>S/ 1,178,037.50</b>

## VIII. RESUMEN DE STATUS REGULATORIO

1. EMA<sup>25</sup>: Indicación aprobada:

Entecavir (Baraclude) está indicado para el 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.
- Enfermedad hepática descompensada.

Para ambas enfermedades hepáticas, compensadas y descompensadas esta indicación se basa en datos de ensayos clínicos obtenidos en pacientes naïve sin tratamiento previo con nucleósidos, con infección por el VHB positiva para HBeAg y negativa para HBeAg. Con respecto a pacientes con hepatitis B refractaria a lamivudina.

2. FDA<sup>26</sup>: Indicación aprobada: Hepatitis viral tipo B activa, crónica

<sup>25</sup> EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Entecavir. Fecha de acceso junio 2014.

<sup>26</sup> Micromedex. Drug Information. Entecavir. Fecha de acceso junio 2014.



## IX. CONCLUSIÓN

1. La DGSP solicita la autorización de Entecavir 0.5mg tabletas para el uso en hepatitis B crónica, señalando que:
  - a) Es una situación clínica no cubierta por los medicamentos en el PNUME, sin embargo según la Norma Técnica de salud "*Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Viral B en el Perú*", tenofovir y entecavir se considera que cualquiera de ellos pueden usarse en las mismas indicaciones.
  - b) Disminución significativa del costo, con el uso de una alternativa de diferente concentración y/o forma farmacéutica a las consideradas en el PNUME, al respecto una evaluación de costos con la información recibida demuestra una diferencia de costos entre tenofovir y entecavir de S/ 4,712.15.
2. En el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente (PNUME 2012) incluye tenofovir 300mg tabletas.
3. De acuerdo a la información evaluada no existen diferencias clínicamente significativas entre tenofovir y entecavir en la infección del virus de la Hepatitis B crónica.
4. Por las razones descritas anteriormente, el Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, considera que la adquisición de entecavir tabletas medicamento solicitado por la Estrategia Sanitaria ITS-VIH SIDA:
  - a) No se encuentra justificada para el inicio del tratamiento en pacientes nuevos, en los cuales tenofovir sería un alternativa de similar eficacia y seguridad a un costo menor.
  - b) Se encuentra justificado para el tratamiento de la infección crónica de hepatitis B en pacientes que ya han iniciado el esquema (pacientes continuadores).
5. En tal sentido, es opinión de esta Dirección General justificar la utilización del medicamento Entecavir 0.5mg tableta solo para el tratamiento de la infección crónica de hepatitis B en pacientes que ya han iniciado el esquema (pacientes continuadores). Teniendo en consideración los altos costos que representa al Ministerio de Salud la utilización de este medicamento (S/. 1'614,212.50 nuevos soles por 250 pacientes anual por año), se hace indispensable que queden bien establecidos los criterios técnicos asumidos por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA para la definición del número de casos esperados así como asumir las medidas necesarias que garanticen una correcta selección de pacientes candidatos a recibir este tipo de terapias a fin de evitar gastos innecesarios.

## X. RECOMENDACIÓN

1. La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA, deberá evaluar la posibilidad de sustituir la terapia de entecavir por tenofovir, esta acción debe realizarse de acuerdo a la evaluación individual de cada caso.