

Entecavir

Tratamiento de infección crónica por hepatitis B

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del HUCA)
Fecha 12/12/2007

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: entecavir.

Indicación clínica solicitada: Hepatitis crónica B compensada.

Autores / Revisores: Lucía Velasco/ M^a Paz Sacristán.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Manuel Rodríguez García.

Servicio: Digestivo.

Justificación de la solicitud: Mayor potencia antiviral que lamivudina y adefovir. Menor tasa de resistencias.

Fecha recepción de la solicitud: 29/06/2007.

Petición a título: Jefe de Sección con el visto bueno del Jefe de Servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Entecavir.

Nombre comercial: Baraclude.

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb.

Grupo terapéutico. Denominación: Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa. Código ATC: J05AF10

Vía de administración: oral.

Tipo de dispensación: uso hospitalario (H).

Vía de registro: Centralizada.

| Presentaciones y precio | | | |
|----------------------------|----------------------|----------|------------------------------|
| Forma farmacéutica y dosis | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVL con IVA |
| Comprimidos 0.5 mg | 30 | 65463760 | 15.1 € |
| Comprimidos 1 mg | 30 | 65463860 | 15.5 € |

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción

Entecavir es un nucleósido análogo de guanosina con actividad sobre la polimerasa del VHB, se fosforila eficazmente a la forma activa trifosfato (TP), la cual tiene una semivida celular de 15 horas. Al competir con el sustrato natural desoxiguanosina-TP, entecavir-TP inhibe funcionalmente las actividades de la polimerasa viral (cebado, transcripción inversa del ARN y síntesis de la cadena complementaria de ADN).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS, EMEA y FDA: Tratamiento de 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 persistente 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 HBe Ag, pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos y pacientes con hepatitis B resistente a lamivudina.

4.3 Posología, forma de preparación y administración

Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos: dosis recomendada 0.5 mg/día con o sin alimentos.

Pacientes resistentes a lamivudina: dosis recomendada 1 mg/día (2 horas antes o 2 después de las comidas)

Duración del tratamiento: Se desconoce la duración óptima del tratamiento, para la interrupción del mismo se debe tener en cuenta:

- Pacientes con HBeAg positivos, debe administrarse hasta que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y del ADN junto con la aparición de VHB junto con detección de anticuerpos HBe e dos muestras consecutivas de suero separadas por los menos 3-6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia.
- Pacientes con HBeAg negativo, el tratamiento debe de administrarse 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 siga siendo apropiado para el paciente.

4.4 Farmacocinética

Entecavir se absorbe rápidamente alcanzando una concentración plasmática máxima 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 de un 70%. Se observa un incremento proporcional a la dosis en los valores AUC y Cmax tras la administración repetida de dosis en el rango 0.1-1mg. El estado estacionario se alcanza entre 6-10 días con la administración de una vez al día y una acumulación aproximadamente el doble. El volumen de distribución excede al del agua corporal total. La unión a proteínas séricas in vitro es \approx 13%.

Entecavir no actúa como inhibidor o inductor enzimático del citocromo P 450.

La eliminación se produce principalmente a través del riñón con una recuperación de fármaco inalterado en orina que en estado de equilibrio alcanza aproximadamente el 75% de la dosis. La aclaramiento renal es independiente de la dosis y oscila entre 360-471 ml/min, lo que sugiere que entecavir sufre filtración glomerular y secreción tubular activa.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital

| Características comparadas con otros medicamentos similares | | | | |
|---|--|--|--|-----------------|
| Nombre | Peg Interferon α 2A | Lamivudina | Adefovir | Entecavir |
| Presentación | Jeringa precargada 180 mcg | Comp 100 mg | Comp 10 mg | Comp 0.5 y 1 mg |
| Posología | 180 mcg/semana sc | 100 mg día/vo | 10 mg/día vo | 0.5 ó 1 mg/ día |
| Características diferenciales | <ul style="list-style-type: none"> Administración subcutánea AgHBe positivo o AgHBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, ALT aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis. Duración limitada del tratamiento 48 semanas. | <ul style="list-style-type: none"> Aprobado en enfermedad hepática descompensada Duración del tratamiento hasta la serconversión o pérdida de eficacia Alta aparición de resistencias 14% al año, 69% a los 5 años Muy bien tolerado Toxicidad mitocondrial | <ul style="list-style-type: none"> Resistencias 0% al año, 3% a los 2 años, 11% a los 3 años , 18% a los .4 años, 29% a los 5 años Duración del tratamiento hasta la serconversión o pérdida de eficacia | |
| s.c: subcutáneo, vo: vía oral | | | | |

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

1) Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos y con enfermedad hepática compensada

1.1) Pacientes con AgHBe+

| Tabla 1 | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|------------------|
| Chang TT et al. A N Engl J Med 2006. | | | | |
| <p>-Nº de pacientes: 715. -Diseño: Fase III, multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado. -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Entecavir 0.5 mg/24 horas durante al menos 52 semanas. -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 16 años, con hepatitis B crónica y función hepática compensada. AgHBe negativo y AgHBs positivo al menos 24 semanas previas al reclutamiento que nunca hayan sido tratados con análogos de nucleósidos. -Criterios de exclusión: Coinfección con VHC, VHB o VIH, presencia de otras formas de enfermedad hepática, uso de interferon alfa, timosina alfa o agentes antivirales con actividad frente a VHB en las 24 semanas previas a la randomización. Tratamiento con lamivudina en las doce semanas previas, niveles de α-fetoproteína >100 ng/mL y tratamiento previo con entecavir. -Tipo de análisis: No inferioridad.</p> | | | | |
| Resultados | | | | |
| Variable evaluada en el estudio | Entecavir 0.5 mg N (354) | Lamivudina 100 mg N (355) | Ic (95%) | p |
| Resultado principal -Porcentaje de pacientes con mejoría histológica, a las 48 semanas, definida como una reducción de al menos dos puntos en el índice necroinflamatorio de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis. | 72%(226) | 62%(192) | 9.9(2.6 a 17.2) | 0.009 |
| Resultados secundarios de interés a las 48 semanas: | | | | |
| -Reducción en los niveles de ADN VHB. | -6.9 \pm 2.0 | -5.4 \pm 2.6 | -1.52(1.78 a 3.14) | <0.001 |
| -Porcentaje de pacientes con niveles intectables de ADN VHB ⁽¹⁾ . | 67%(236) | 36%(129) | 30.3 (23.3 a 37.3) | <0.001 |
| -Normalización de ALT | 68%(242) | 60%(213) | 8.4(1.3 a 15.4) | 0.02 |
| - Pérdida HBeAg | 22%(78) | 20%(70) | 2.3(-3.7 a 8.3) | 0.45 |
| -HBeAg seroconversión | 2%(74) | 18%(64) | 2.9(-2.9 a 8.7) | 0.33 |
| -Pérdida AgHBs | 2%(6) | 1%(4) | 0.6(-1.2 a 2.3) | 0.52 |
| Análisis por subgrupos: | | | | |
| -Respuesta a la semana 48 ⁽²⁾ . | 21% (74) | 19%(67) | | |
| -Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tratamiento de los pacientes con respuesta a la semana 48. | 82% (61 de 74) | 73%(49 de 67) | | |
| -Pacientes que han experimentado rebote virológico | 2% (6) | 18%(63) | | |
| -Pacientes con resistencia fenotípica de los que han experimentado rebote virológico | 0% | 71%(45) | | |
| <p>(1) Medido por PCR (COBAS Roche, versión 2.0, límite de cuantificación 300 cop/mL). (2) ADN VHB<0.7 Meq/mL y pérdida de AgHBe. N.S. Diferencia no significativa.</p> | | | | |

1.2) Pacientes con AgHBe -

| Tabla 2. A1463-026 | | | | |
|--|---|---|---|--------------------------------------|
| Referencia: Ching-Lung L et al, N Engl J Med 2007. | | | | |
| <p>-Nº de pacientes: 648 -Diseño: Fase III, multicéntrico, doble ciego, randomizado , controlado -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: 0.5 mg de entecavir ó 100 mg de lamivudina durante al menos 52 semanas. -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 16 años, con hepatitis B crónica y función hepática compensada. AgHBe negativo y AgHBs positivo al menos 24 semanas previas al reclutamiento que nunca hayan sido tratados con análogos de nucleósidos. -Criterios de exclusión: Coinfección con VHC, VHD o VIH, presencia de otras formas de enfermedad hepática. Utilización de interferón α, timosina α o agentes antivirales activos frente al VHB 24 semanas antes de la randomización, tratamiento con lamivudina en las doce semanas previas a la randomización y tratamiento previo con entecavir.</p> | | | | |
| Resultados | | | | |
| Variable evaluada en el estudio | Entecavir 0.5 mg N (325) | Lamivudina 100 mg N (313) | Ic (95%) | p |
| <p>Resultado principal -Porcentaje de pacientes con mejoría histológica, a las 48 semanas, definida como una reducción de al menos dos puntos en el índice necroinflamatorio de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis.</p> | 70 (208) | 61%(174) | 9.6 (2.0-17.3) | 0.01 |
| <p>Resultados secundarios de interés a las 48 semanas: -Reducción en los niveles de ADN VHB. -Porcentaje de pacientes con niveles intetectables de ADN VHB ⁽¹⁾. -Normalización de ALT</p> | -5±1.7 90% (293) | -4.5±1.9 72%(225) | -0.43(-0.6 a -0.3) 18.3(12.3 a 24.2) | <0.001 <0.001 |
| <p>Análisis por subgrupos: -Respuesta a la semana 48⁽²⁾. -Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tratamiento de los pacientes con respuesta a la semana 48. -Pacientes que han experimentado rebote virológico -Pacientes con resistencia fenotípica de los que han experimentado rebote virológico</p> | 85% (273) 48% (124 de 259) 2% (5) 0% | (78%)245 35%(78 de 220) 8%(25) 80% | | 0.04 |
| <p>(1) Medido por PCR (COBAS Roche, versión 2.0, límite de cuantificación 300 cop/mL). (2) ADN VHB<0.7 Meq/mL y pérdida de AgHBe</p> | | | | |

2) Pacientes con resistencia a lamivudina y AgHBe+

| Tabla 3. | | | | |
|---|---------------------------------------|--|----------|------------------------|
| Referencia: Sherman M et al, Gastroenterology 2006. | | | | |
| -Nº de pacientes: 293 | | | | |
| -Diseño: Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, doble simulación, controlado. | | | | |
| -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Entecavir 1 mg vs lamivudina 100 mg durante al menos 52 semanas. | | | | |
| -Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 16 años y con VHB crónica, AgHBe+ resistentes a lamivudina y refractarios a esta terapia. | | | | |
| -Criterios de exclusión: Coinfección VIH, VHC, D o presencia de otras patologías hepáticas. Terapia previa con análogos de nucleósidos diferentes a lamivudina durante 12 semanas ó mas durante os seis meses previos a la randomización. | | | | |
| Resultados | | | | |
| Variable evaluada en el estudio | Entecavir 1 mg N (141) | Lamivudina 100 mg N (145) | p | IC |
| Resultado principal | | | | |
| -Porcentaje de pacientes con mejoría histológica, a las 48 semanas, definida como una reducción de al menos dos puntos en el índice necroinflamatorio de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis. | 55% | 28% | <0.0001 | (13.6 a 40.9) IC 97.5% |
| -Porcentaje de pacientes con ADN VHB <0.7 Meq/mL y ALT <1.25xULN a la semana 48. | 55% | 4% | <0.0001 | (40.4 a 60.6) IC 97.5% |
| Resultados secundarios de interés | | | | |
| -ADN VHB <300 cop/mL por PCR a las 48 semanas de tratamiento (% pacientes) | 19% | 1% | <0.0001 | (11.0 a 24.5) IC 95% |
| -Reducción en los niveles de ADN VHB respecto al absal por PCR a las 48 semanas (log cop/mL). (% pacientes) | -5.5±2.2 | -0.48±1.97 | <0.0001 | (-4.79 a -4) IC 95% |
| -Pérdida del AgHBe a las 48 semanas. (% pacientes) | 10% | 3% | 0.278 | (0.7 a 12.2) IC 95% |
| -Seroconversión AgHBe a la semana 48. (% pacientes) | 8% | 3% | 0.06 | (-0.1 a 10.2) IC 95% |
| -Normalización de valores de ALT (% pacientes) | 61% | 15% | <0.0001 | (40.4 a 60.6) IC 95% |

De los 286 pacientes incluidos en este estudio más de un 85% tenían resistencia a lamivudina por sustitución (M204I/V±L180M), se ha visto, en estudios celulares, que esta resistencia reduce en 8 veces la sensibilidad a entecavir, no obstante los niveles de entecavir trifosfato a la dosis de 1 mg/24 h exceden los necesarios para alcanzar la inhibición viral. Sólo se ha observado rebote virológico en pacientes con resistencia a lamivudina por mutación (M204I/V y/o L180M) que tenían una sustitución adicional en los residuos T184, S202, o M250.

Los pacientes refractarios a lamivudina normalmente son cambiados a adefovir, que hubiera sido el comparador ideal para este estudio.

No existe *in vitro* evidencia de resistencia cruzada entre entecavir y adefovir o interferencia entre entecavir y otro análogo de nucleósido/nucleótido utilizado en el tratamiento del VHB o VIH.

Los datos conocidos de resistencias a los diferentes fármacos en monoterapia son:

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

* En pacientes ya resistentes a lamivudina.

| Respuestas de los tres antivirales AgHbe+ <i>Lok and McMahon, Hepatology 2007.</i> | | | |
|--|---|---|---|
| | Lamivudina 100 mg/24 h 48-52 semanas | Adefovir 10 mg/24 h 48 semanas | Entecavir 0.5 mg/24 h 48 semanas |
| DNA VHB indetectable | 40-44% | 21% | 67% |
| Pérdida HBeAg | 17-32% | 24% | 22% |
| Seroconversión | 16-21% | 12% | 21% |
| Normalización ALT | 41-75% | 48% | 68% |
| Mejoría histológica | 49-56% | 53% | 72% |
| Duración de la respuesta | 50-80% | 90% | 69% |

| Respuestas de los tres antivirales AgHbe- <i>Lok and McMahon, Hepatology 2007.</i> | | | |
|--|---|---|---|
| | Lamivudina 100 mg/24 H 48-52 semanas | Adefovir 10 mg/24 h 48 semanas | Entecavir 0.5 mg/24 h 48 semanas |
| DNA VHB indetectable | 60-73% | 51% | 90% |
| Normalización ALT | 60-79% | 72% | 78% |
| Mejoría histológica | 60-66% | 64% | 70% |
| Duración de la respuesta | <10% | ~5% | No disponible |

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La evaluación de la seguridad se basa en cuatro ensayos clínicos en los que un total de 1720 pacientes con hepatitis B crónica recibieron tratamiento con entecavir a las dosis de 0.5 (n=679) ó 1 (n=183) mg/día o lamivudina (n=858) durante un periodo de hasta 107 semanas, bajo regimen de doble ciego. El perfil de seguridad de lamivudina y entecavir fue comparable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%).

Desviaciones de los resultados de las pruebas de laboratorio: el 2% de los pacientes presentó aumentos de ALT >10xLSN y >2x el valor al inicio de tratamiento, el 4% presentó aumentos de la ALT >3x el valor inicial, y en <1% de los pacientes la ALT fue >2x el valor inicial, junto con una bilirrubina total >2x el LSN. Se observaron concentraciones de amilasa >3x el valor inicial, en un 2% de los pacientes, concentraciones de lipasa > 3% el valor inicial en el 18% y un recuento de plaquetas <50000/mm³ en <1% de los pacientes.

El tratamiento con entecavir con una duración media de 96 semanas no reveló nuevos aspectos relacionados con la seguridad.

Reagudizaciones del tratamiento, pueden producirse durante el tratamiento con entecavir o al suspenderlo.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- Precauciones: Insuficiencia renal, se precisa un ajuste de dosis
- Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- Interacciones: Dado que entecavir se elimina predominantemente por vía renal, 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 adefovir dipivoxil, tenofovir dipivoxil y lamivudina no se han evaluado los efectos de la coadministración de entecavir con medicamentos que se excretan vía renal o que afectan a la función renal. Si entecavir se administra junto a este tipo de medicamentos debe vigilarse estrechamente a los pacientes para detectar posibles efectos adversos.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

| Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s | | | | |
|--|-------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|
| | medicamento | | | |
| | Lamivudina 100 mg | Adefovir 10 mg | Entecavir 0.5 mg | Entecavir 1 mg |
| Precio unitario (PVL+IVA) * | 1.93 € | 13.94 € | 15.1 € | 15.5 € |
| Posología | 1 comp/día | 1 comp/día | 1 comp/día | 1 comp/día |
| Coste día | 1.93 € | 13.94 € | 15.1 € | 15.5 € |
| Coste tratamiento completo o tratamiento/año | 704.4 € | 5088 € | 5511 € | 5657.5€ |
| Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia | | 4383 € vs lam ≈-423 € vs ente | | ≈4879 € vs lam ≈496 € vs ente |
| Lam:lamivudina, entec:entecavir | | | | |

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Entecavir es un potente inhibidor de la ADN polimerasa del VHB en pacientes con hepatitis B crónica tanto con AgHBe+ como AgHBe-, las tasas de mejora histológica, virológica y bioquímica son significativamente más elevadas con entecavir que con lamivudina.

El perfil de seguridad de lamivudina y entecavir es muy similar.

La tasa de aparición de resistencias con lamivudina es de un 24% el primer año, mientras que con entecavir un 0%. Los estudios in vitro muestran que las mutaciones que generan resistencia a lamivudina disminuyen la actividad de entecavir por ello se administra la dosis de 1 mg para alcanzar concentraciones celulares suficientes para producir la inhibición del VHB. La aparición de resistencias a entecavir se ha producido en un 6% en pacientes con resistencia previa a lamivudina, el análisis fenotípico y genotípico ha demostrado que son necesarias una ó mas mutaciones puntuales de ADN pol adicionales a las ya preexistentes para que la disminución de la susceptibilidad a entecavir tenga repercusión clínica.

| La situación actual en el HUCA del tratamiento del VHB | | |
|--|-----------|------------|
| Fármaco | Pacientes | Porcentaje |
| Lamivudina | 42 | 45% |
| Adefovir | 17 | 18% |
| Lamivudina+Adefovir | 22 | 23% |
| Lamivudina+ Tenofovir (Uso compasivo) | 10 | 11% |
| Peg-interferon | 3 | 3% |
| TOTAL | 94 | 100% |

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

La evidencia muestra a entecavir como un fármaco eficaz tanto en primera como en segunda línea del tratamiento de la infección por el VHB. Debido a la frecuencia de aparición de resistencias, en el momento actual, muchos pacientes están tratados de forma simultánea con dos antivirales (lamivudina+adefovir, lamivudina+tenofovir) por lo que es complicado el análisis económico.

El Dr. Manuel Rodríguez ha hecho una estimación de 10 pacientes/año iniciarán tratamiento con entecavir.

Las guías americanas (Guidelines American Association for the study of liver disease: AASLD), incluyen el manejo de las resistencias del VHB:

Prevention

- Avoid unnecessary treatment
- Initiate treatment with potent antiviral that has low rate of drug resistance or with combination therapy
- Switch to alternative therapy in patients with primary non-response

Monitoring

- Test for serum HBV DNA (PCR assay) every 3-6 months during treatment
- Check for medication compliance in patients with virologic breakthrough
- Confirm antiviral resistance with genotypic testing

Treatment

| | |
|---------------------------------------|---|
| Lamivudine-resistance → | Add adefovir or tenofovir Stop lamivudine, switch to Truvada* [^] Stop lamivudine, switch to entecavir (preexisting lamivudine-resistant mutation predisposes to entecavir resistance)# |
| Adefovir-resistance → | Add lamivudine# Stop adefovir, switch to Truvada* [^] Switch to or add entecavir# [^] |
| Entecavir-resistance → | Switch to or add adefovir or tenofovir [^] |
| Telbivudine-resistance ⁺ → | Add adefovir or tenofovir Stop telbivudine, switch to Truvada Stop telbivudine, switch to entecavir (pre-existing telbivudine-resistant mutation predisposes to entecavir resistance) |

*Truvada = combination pill with emtricitabine 200 mg and tenofovir 300 mg

#Durability of viral suppression unknown, especially in patients with prior lamivudine resistance

[^]In HIV coinfecting persons; scanty in vivo data in non HIV infected persons

⁺Clinical data not available

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

D.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas Pendiente de que envíe la Guía el Dr. Manuel RodríguezRodríguez

-la inclusión en un PROTOCOLO ASISTENCIAL o en una GUIA CLINICA

Se está a la espera de una guía de utilización del fármaco en la que se aclaren los siguientes aspectos:

Si los pacientes que en la actualidad están a tratamiento con análogos de nucleósidos y/o nucleótidos, mantendrán el tratamiento actual a no ser que se presenten resistencias.

Si para tratamientos profilácticos de corta duración <12 meses (terapia inmunosupresora o quimioterapia citotóxica) el antiviral de elección será la lamivudina.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Ficha técnica entecavir (Baraclude) Bristol Myers Squibb.
- 2) Lai CL, Shouval D, Lok As, Chang TT, Cheinquer H, Goodman et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006 Mar 9;354(10):1011-20.
- 3) Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006 Mar 9;354(10):1001-10.
- 4) Colonna RJ, Rose R, Bladick CJ, Levine S, Pokornowski K, YU CF et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. Hepatology 2006 Dec;44(6):1656-65.
- 5) Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HbeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2006 Jun;130(7):2039-49.
- 6) Lok A and MacMahon BJ. AASLD. Practice Guidelines Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007; 45(2):507-539.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: 12/12/2007

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, Lucía Velasco y Maria Paz Sacristán declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.