

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

#### RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ENTECAVIR ATC J05AF10 (BARACLUDE)

**Presentata da**

Commissione Terapeutica Provinciale della ASL n°3- Nuoro

Commissione Terapeutica Provinciale della ASL n°1- Sassari

**In data** Febbraio 2008

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*“Evidenze di efficacia in pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite di tipo B naive al trattamento e in pazienti precedentemente trattati che hanno sviluppato resistenze”*

#### INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'infezione virale causata dal virus dell'epatite B, l'HBV, un virus a DNA appartenente alla famiglia degli Hepadnaviridae, rappresenta una delle malattie più importanti nel campo della sanità pubblica, più di 350 milioni di persone al mondo sono portatori cronici del virus, che causa circa un milione di decessi ogni anno. Dopo un episodio acuto di epatite da HBV infatti circa il 5% degli adulti e tra il 20 e il 90% dei bambini diventa un portatore cronico del virus.

La prevalenza dell'HBV varia a seconda delle aree geografiche ed è compresa in un range che va da 0,1-2%, nelle zone a bassa prevalenza come l'Europa Occidentale, dove la trasmissione più frequente è quella orizzontale durante l'età adulta, a 8% nelle aree ad alta prevalenza come il Sud-Est Asiatico e l'Africa Sud-Sahariana, dove la via di trasmissione prevalente è quella materno-fetale.

Il portatore cronico di HBV può trasmettere l'infezione ad altri individui e ha un aumentato rischio di sviluppare complicanze a lungo termine della malattia quali la cirrosi, lo scompenso epatico ed il carcinoma epatocellulare.

Nel paziente con infezione cronica persistono HbeAg e HBVDNA, espressione della replicazione virale. Esiste una forma di epatite cronica detta HbeAg negativa, in cui, nel siero, è presente HBVDNA ma non HbeAg, al contrario è presente il suo anticorpo (HbeAb); questo accade per una mutazione nella regione pre-core del DNA virale che blocca la sintesi di HbeAg. La variante HbeAg negativa è la forma che si riscontra più di frequente nell'Europa del Sud (bacino del mediterraneo) e in Asia.

Il goal standard della terapia dell'epatite cronica da HBV consiste nel raggiungimento di una prolungata soppressione della replicazione virale e nell'indurre la remissione della patologia epatica, **con l'obiettivo**

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

finale di aumentare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita prevenendo le complicanze a lungo termine come la cirrosi e l'epatocarcinoma.

L'infezione non può essere comunque eradicata completamente per la persistenza di una forma circolare di DNA chiusa in modo covalente (cccDNA) all'interno del nucleo dell'epatocita infettato.

I parametri utilizzati per valutare la risposta al trattamento includono la normalizzazione delle ALT, la diminuzione dei livelli di HBV DNA fino alla non rilevabilità, la perdita dell'HBeAg con o senza rilevazione di anti-HBe e il miglioramento dell'istologia epatica.

Nei pazienti HBeAg-positivi è dimostrato che se il trattamento viene interrotto dopo che si è raggiunta la sierconversione HBeAg, la soppressione della replicazione virale permane nel 50-90% dei pazienti. Nei pazienti HBeAg-negativi, si osservano frequenti ricadute anche quando i livelli di HBV DNA risultano non rilevabili per più di un anno; conseguentemente non risulta ancora chiaro quale sia il momento ottimale per la sospensione del trattamento.



#### STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Indicazioni al trattamento: secondo quanto suggerito dalle recenti (2008) nuove Linee Guida Europee per la gestione del paziente affetto da epatite cronica da virus B, emanate dall'EASL, Associazione Europea per lo Studio del Fegato, le indicazioni per il trattamento di questa patologia sono generalmente le stesse sia per la forma HBeAg positiva che per la forma HBeAg negativa, e si basano fondamentalmente sulla combinazione di tre criteri:

- I livelli sierici di HBV DNA;
- I livelli sierici delle aminotransferasi;
- Il grado e lo stadio istologico.

Trattamento: per quanto riguarda il trattamento, si possono utilizzare due tipologie di farmaci: da una parte l'interferone alfa e l'interferone alfa peghilato, entrambi con somministrazione s.c., che agiscono come immunomodulatori, dall'altra gli analoghi nucleosidici/nucleotidici, denominati complessivamente NUCs, ad assunzione orale, che inibiscono direttamente la replicazione virale.

I NUCs approvati in Europa per la terapia dell'HBV sono la lamivudina e la telbivudina (L-nucleosidi), l'entecavir (analogo della deoxyguanosina), l'adefovir e il tenofovir (nucleosidi fosfonati aciclici).

Esistono diverse opzioni di trattamento per i singoli pazienti, per la scelta delle quali vengono considerati anche fattori che sono stati definiti come predittori della risposta, come ad esempio la carica virale, i livelli sierici dell'aminotransferasi ALT, il grado di attività della lesione rilevato dalla biopsia epatica.

In entrambe le forme di HBV cronica, sia HBeAg positiva che HBeAg negativa, si applicano fondamentalmente due diverse strategie di trattamento:

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

1. un trattamento di durata limitata con interferone alfa peghilato o con i NUCs, intesa a conseguire una risposta virologica persistente dopo la fine del trattamento;
2. un trattamento a lungo termine con i NUCs.

1.a - Il trattamento di durata limitata con interferone alfa peghilato, per 48 settimane, è consigliato soprattutto per pazienti HBeAg positivi con forti possibilità di sieroconversione; può essere utilizzato anche per pazienti HBe Ag negativi che hanno ampie possibilità di una risposta prolungata dopo la fine del trattamento.

1.b - Il trattamento di durata limitata con NUCs è consigliabile per pazienti HBe Ag positivi che sviluppano sieroconversione nel corso del trattamento: di quest'ultimo però non si può prevedere la durata, che dipende dal momento in cui si verifica la sieroconversione. Sono raccomandati gli agenti che facciano insorgere il livello più basso possibile di resistenza, per ridurre rapidamente la viremia a livelli non rilevabili, ed evitare *rebounds* dovuti alla resistenza dell'HBV.

2. La strategia che adotta un trattamento a lungo termine con i NUCs è indicata per pazienti che non possono raggiungere una risposta virologica durevole dopo la fine del trattamento, e richiedono una terapia prolungata, come per esempio pazienti HBeAg positivi che non sviluppano sieroconversione e pazienti HBeAg negativi.

Questa strategia è ugualmente raccomandata in pazienti con cirrosi, a prescindere dalla presenza o meno dell'HBeAg e dalla sieroconversione durante il trattamento.

Per la monoterapia in prima linea è fortemente raccomandata l'utilizzazione dei farmaci più potenti con un profilo ottimale contro l'insorgenza delle resistenze virali.

In caso di resistenza, deve essere iniziata un'appropriata terapia che utilizzi il farmaco con il più efficace effetto antivirale e il più basso rischio di selezione di ceppi virali multiresistenti; pertanto la sola strategia efficace appare quella di aggiungere un secondo farmaco che non presenti una resistenza crociata con il primo, secondo combinazioni di cui si hanno evidenze, anche se non di grado elevato, ma per le quali ancora non è nota la sicurezza a lungo termine.



#### INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Baraclude è indicato per il trattamento dell'epatite B (HBV) in adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna  
Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 -Cagliari-  
Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065299  
Email: [san.segreteriaptr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriaptr@regione.sardegna.it)

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

Questa indicazione si basa su dati clinici in pazienti con infezione da virus dell'epatite B HbeAg positivi e HbeAg negativi, pazienti mai trattati prima con nucleosidici e pazienti con epatite B resistenti alla lamivudina.

La dose approvata per entecavir nei pazienti naive è 0,5 mg al giorno, somministrato per via orale (con o senza cibo), mentre per i pazienti refrattari o resistenti a lamivudina il dosaggio è 1,0 mg al dì per os, da assumere a stomaco vuoto,

Le dosi dovrebbero essere aggiustate per pazienti con clearance della creatinina <50ml/min.



#### EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Sono stati pubblicati 3 studi di fase III e due di fase II, dose finding, in cui entecavir (ETV) è stato confrontato a Lamivudina (LVD) in pazienti mai trattati con nucleosidi (HbeAg positivi e negativi) e in pazienti resistenti a LVD.

Non risulta ancora pubblicato uno studio vs. adefovir, eseguito **in aperto** su un numero limitato di pazienti.

#### Pazienti naive al trattamento con nucleosidi

Sono stati condotti 2 RCT in fase III in doppio cieco di non inferiorità della durata di 52 settimane in pazienti che non avevano mai ricevuto trattamento con nucleosidici.

End point principale in entrambi gli studi era il miglioramento istologico dopo 48 settimane, ovvero la riduzione dello score di Knodell di almeno 2 punti, senza peggioramento dell'indice di fibrosi.

L'indice (o score) di Knodell si basa sulla valutazione semiquantitativa di quattro componenti della valutazione istologica della biopsia epatica espressa numericamente in valori che vengono poi sommati per dare l'indice complessivo:

- necrosi periportale e/o a ponte (score 0-10);
- danno parenchimale (score 0-4);
- infiammazione portale (score 0-4);
- fibrosi (score 0-6).

I primi tre punteggi valutano complessivamente l'intensità dell'attività necro-infiammatoria (*grading*), mentre il quarto è indicativo del quadro di fibrosi e di alterazione dell'architettura epatica (*staging*); negli ultimi anni per evitare di unire i valori di *grading* a quelli di *staging* si è modificato lievemente il modello originale, separando le due componenti e attribuendo un punteggio massimo di 18 per la componente necro-infiammatoria, e di 6 per il grado di fibrosi.

L'analisi statistica di efficacia prevedeva 2 step in entrambi gli studi: una volta dimostrata la non inferiorità di ETV, si procedeva alla valutazione della sua superiorità vs. LVD.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

Su questa procedura si ha qualche riserva dal punto di vista metodologico, dovuta al fatto che in uno studio di non inferiorità il disegno è diverso da quello eseguito per dimostrare la superiorità, dal momento che anche il calcolo del campione viene effettuato in base al margine che viene dato per la non inferiorità, e in entrambe gli studi la numerosità del campione è stata calcolata per dimostrare l'ipotesi di non inferiorità rispetto all'end-point principale.

Nel primo studio sono stati randomizzati 715 pazienti (analizzati 709) di età uguale o maggiore a 16 anni, affetti da epatite B cronica, evidenziata biopticamente entro un anno dall'arruolamento, HBeAg positiva e malattia epatica compensata. I pazienti dovevano presentare positività per l'antigene di superficie dell'epatite B (HbsAg) da almeno 6 mesi, livelli di HBV DNA > 3 MEq/ml secondo il metodo branched DNA e livelli di ALT  $\geq 1,3$  - 10 volte i limiti della normalità (1,5).

I pazienti venivano randomizzati in doppio cieco a ricevere entecavir o lamivudina alla dose di 0,5 mg/die o 100 mg/die rispettivamente per un minimo di 52 settimane.

Dopo questo periodo di trattamento, veniva valutata la risposta. I pazienti che avevano ottenuto una risposta virologica completa, definita come livelli di DNA < 0,7 MEq/ml e scomparsa dell' HBeAg, e i pazienti che non avevano ottenuto alcun tipo di risposta sospendevano il trattamento e venivano seguiti per ulteriori 24 settimane. I pazienti che ottenevano una risposta virologica parziale (livelli di DNA < 0,7 MEq/ml, ma HBeAg positività) potevano, sempre in cieco, continuare la terapia per ulteriori 48 settimane.

End point primario dello studio era costituito dalla percentuale di pazienti che ottenevano un miglioramento istologico, definito come un miglioramento di almeno 2 punti dell'indice necroinfiammatorio di Knodell alla 48 settimana senza un peggioramento dell'indice di fibrosi rispetto al baseline.

End point secondari dello studio erano la riduzione della carica virale, la percentuale di pazienti con HBV DNA non rilevabile, il miglioramento dell'indice di Ishak per la fibrosi, la sieroconversione dell'HbeAg e la normalizzazione delle ALT (< 1,25 volte i valori massimi di normalità). E' stata valutata anche la possibile emergenza di resistenze.

Sono state pianificati due tipi di analisi: una principale di non inferiorità ed una, da effettuarsi soltanto in caso di positività della prima, di superiorità. L'analisi di efficacia primaria ha dimostrato la non inferiorità di entecavir e si è così proceduto all'analisi di superiorità.

Dopo 48 settimane di trattamento avevano ottenuto un miglioramento istologico il 72% dei pazienti trattati con entecavir vs il 62% di quelli trattati con lamivudina ( $p=0,009$ ); faceva eccezione lo score fibrotico, sovrapponibile tra i due bracci.

Tra i parametri virologici ed istologici si è registrata una non rilevanza dell'HBV DNA con la metodica PCR nel 67% dei pazienti del gruppo entecavir vs il 36% dei pazienti del gruppo lamivudina ( $p < 0,001$ ).

Risultava ugualmente significativa la differenza nella normalizzazione dei valori di ALT (68% vs. 60%,  $p=0,02$ ), mentre non sono state evidenziate differenze significative né per la scomparsa di HbeAg né per la sieroconversione.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

Al termine delle prime 48 settimane di trattamento una risposta virologica completa è stata ottenuta dal 21% (74) dei pazienti del gruppo entecavir e dal 19% (67) dei pazienti del gruppo lamivudina: non viene indicata la significatività statistica. Una risposta virologica parziale (livelli di DNA < 0,7 MEq/ml) si è invece registrata nel 70% dei pazienti trattati con entecavir e nel 46% dei pazienti trattati con lamivudina.

Tra i pazienti che hanno ottenuto una risposta completa, essa si è mantenuta dopo 24 settimane di interruzione del trattamento nell'82% dei pazienti del gruppo entecavir e nel 73% dei pazienti del gruppo lamivudina.

Tra i pazienti che avevano ottenuto soltanto una risposta virologica parziale ed hanno continuato il trattamento per altre 48 settimane, una risposta completa è stata ottenuta nel 15% dei pazienti trattati con entecavir e nel 16% di quelli trattati con lamivudina. Complessivamente, nel corso dei due anni di terapia una risposta completa è stata ottenuta nel 31% dei pazienti del gruppo entecavir e nel 26% dei pazienti del gruppo lamivudina. Dopo 96 settimane una conversione HBeAg veniva cumulativamente registrata nel 31% dei pazienti del gruppo entecavir e nel 25% del gruppo lamivudina.

Una coorte di 119 pazienti che alla 96 settimana aveva ottenuto solo una risposta parziale ha continuato il trattamento per un ulteriore anno; in questi pazienti una HBeAg sierconversione è stata ottenuta nel 16% dei casi.

Il secondo RCT, sempre di fase III, con il medesimo disegno del precedente, ha randomizzato 648 (analizzati 638) pazienti con caratteristiche analoghe a quello dello studio precedente, ma HBeAg negativi, a ricevere ETV 0,5 mg vs. LVD 100 mg. una volta/die per 52 settimane.

Come nello studio precedente, dopo 52 settimane i pazienti che avevano ottenuto una risposta completa (livelli di DNA < 0,7 MEq/ml e ALT < 1,25 i massimi valori di normalità) e i pazienti che non avevano ottenuto alcun tipo di risposta sospendevano il trattamento e venivano seguiti per ulteriori 24 settimane. I pazienti che ottenevano una risposta parziale (livelli di DNA < 0,7 MEq/ml, ma ALT > 1,25 i livelli normali) potevano anche in questo caso, continuare la terapia per ulteriori 48 settimane.

L'end point primario rimaneva il miglioramento istologico definito come sopra; gli end point secondari includevano la riduzione dei livelli HBV DNA dal baseline e la percentuale di pazienti con HBV DNA non rilevabile, la diminuzione dell'indice di Ishak per la fibrosi e la normalizzazione delle ALT (<1 ULN).

Anche in questo studio è stato analizzato l'emergere di eventuali resistenze.

L'analisi statistica è stata pianificata come nello studio precedente: se venivano rispettati i criteri di non inferiorità, si passava ad eseguire un'analisi di superiorità.

Alla settimana 48 il miglioramento istologico è stato del 70% con ETV vs. 61% con LVD (p=0,01); la differenza tra i due gruppi non è risultata invece statisticamente significativa per quanto riguarda lo score di fibrosi (365 vs. 385, p=0.65).

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

### **ENTECAVIR**

La riduzione dei livelli di HBV DNA rilevabili è risultata maggiore con ETV vs. LVD (90% vs. 72%,  $p<0,001$ ) così come la normalizzazione delle ALT (78% vs. 71%,  $p=0,045$ ).

Alla settimana 48 i pazienti con risposta completa erano l'85% del braccio ETV e il 78% dei trattati con LVD ( $p=0,04$ ); dopo 24 settimane dall'interruzione della terapia, il 48% del gruppo ETV vs. il 35% con LVD ha mantenuto la risposta. Queste percentuali scendevano al 17% e 12% rispettivamente alla 48 settimana.

I pazienti che hanno ottenuto una risposta virologica sono stati il 10% nel gruppo entecavir e l'11% nel gruppo lamivudina.

Per entrambi gli studi, i risultati alla 96a settimana sono stati a favore di ETV per i criteri virologici ed istologici.

Per quanto riguarda l'insorgere di resistenze, un'analisi cumulativa su 673 pazienti trattati in questi studi ha rilevato, dopo 2 anni di trattamento, una recidiva virologica in 22 (3%) di essi; soltanto in tre casi, però, la recidiva poteva essere attribuita all'emergere di resistenze.

Un altro studio di fase II, dose finding, su 169 pazienti naive ai nucleosidi, ha confrontato ETV alle dosi giornaliere di 0,01 mg o 0,5 mg vs. LVD 100 mg/die per 24 settimane in termini di risposta virologica. ETV, ai due dosaggi maggiori, è risultato superiore a LVD alla settimana 22 ( $p<0,0001$ ). La dose di ETV da 0,5 mg è risultata più efficace rispetto a 0,1 mg ed è stata scelta come riferimento nei pazienti naive ai nucleosidi.

#### **Pazienti resistenti a Lamivudina**

Un RCT di fase II, randomizzato, multicentrico e in doppio cieco, dose finding, ha valutato 181 pazienti affetti da epatite B cronica, HBeAg positivi o negativi, con replicazione virale nonostante 24 settimane di terapia con LVD o con resistenza documentata a LVD, randomizzati a ricevere ETV 0,1 mg, 0,5 mg o 1 mg oppure un trattamento con LVD 100 mg fino ad un massimo di 76 settimane.

Parametro primario di efficacia era il raggiungimento di livelli non rilevabili di HBV DNA secondo il metodo bDNA dopo 24 settimane.

Dopo 24 settimane, il 51%, dei pazienti trattati alle dosi di 0,5 mg e il 79% di quelli trattati alla dose di 1 mg di ETV aveva raggiunto l'end point primario (livelli di HBV DNA non rilevabili), vs il 13% dei pazienti trattati con LVD ( $p<0,001$  e  $p<0,0001$  rispettivamente). Un risultato significativo non si era invece ottenuto con la dose di 0,1 mg di ETV (19%,  $p=0,45$ ).

Dopo 48 settimane si è valutato l'end point secondario, cioè la risposta completa, data da livelli di HBV DNA non rilevabili, normalizzazione del livello di ALT e negativizzazione dell'HbeAg: tale risposta è stata raggiunta nel 29% dei pz trattati con ETV 1 mg e nel 19% dei pz trattati con ETV 0,5 mg, vs il 4% dei pz trattati con LVD ( $p<0,01$  e  $p<0,05$  rispettivamente).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

Entecavir 1 mg ha ottenuto risultati superiori al dosaggio di 0,5 mg anche relativamente a tutti gli end point secondari.

Uno studio di fase III, in doppio cieco, doppio dummy, multicentrico, di superiorità, ha randomizzato 293 (286 trattati) pazienti affetti da epatite B cronica compensata e HBeAg positività resistenti a LVD a ricevere ETV 1 mg (n=141) vs LVD 100 mg (n=145), una volta/die, per almeno 52 settimane.

L'end point primario, valutato alla 48a settimana, era il miglioramento istologico (secondo lo score Knodell) e quello composito virologico (HBV DNA <0,7 Meq/ml) + biochimico (ALT <1,25 volte i limiti normali).

La resistenza alla lamivudina veniva definita come: livelli di HBV DNA rilevabili dopo almeno 36 settimane di trattamento con il farmaco o ripositivizzazione HBV DNA dopo che si erano ottenuti livelli non rilevabili con lamivudina o ricomparsa e persistenza di replicazione virale dopo interruzione della terapia con lamivudina o documentata mutazione YMDD e HBV viremia in corso di terapia con lamivudina indipendentemente dalla durata della terapia. I pazienti dovevano inoltre presentare livelli di ALT 1,3 - 10 volte i limiti della normalità e di HBV DNA > 3 Meq/ml.

Una precedente terapia con altro analogo nucleosidico anti HBV per più di 12 settimane o somministrato nei 6 mesi precedenti la randomizzazione o l'utilizzo di interferone alfa costituivano criteri di esclusione.

Sono stati definiti due parametri primari di efficacia: uno istologico, definito come una diminuzione di almeno 2 punti dell'indice necroinfiammatorio di Knodell senza parallelo peggioramento dell'indice della fibrosi, ed uno virologico e biochimico, definito come il raggiungimento di livelli di HBV DNA < 0,7 Meq/ml e livelli di ALT < 1,25 volte i limiti della normalità. Questi end point venivano valutati alla 48 settimana di trattamento.

L'analisi statistica è stata pianificata per rilevare una superiorità di entecavir rispetto a lamivudina.

Il miglioramento istologico è stato superiore nei pazienti trattati con ETV vs. quelli trattati con LVD (55% vs. 28%,  $p < 0,0001$ ).

Per quanto riguarda gli end point secondari (risposta virologica, score fibrosi, scomparsa di HbeAg e normalizzazione ALT), la differenza negli esiti è stata statisticamente significativa a favore di ETV tranne che per il tasso di sieroconversione (8% vs. 3%,  $p = 0,06$ ).

Da un punto di vista istologico, si è registrato un miglioramento statisticamente significativo sull'indice di fibrosi di Ishak nei pazienti del gruppo entecavir rispetto a quelli del gruppo lamivudina (34% vs 16%,  $p = 0,0019$ ). Stessa cosa si è verificata per l'end point virologico + biochimico (55% vs. 4%,  $p < 0,0001$ ).

Una risposta completa è stata ottenuta nel 9% dei trattati con entecavir e in meno dell'1% dei trattati con lamivudina ( $p = 0,0008$ ), una risposta esclusivamente virologica nel 57% e 5% dei pazienti rispettivamente e una mancata risposta nel 28% dei pazienti trattati con entecavir e nell'83% dei pazienti trattati con lamivudina ( $p$  non riportate). Cinque dei 13 pazienti (38%) che hanno ottenuto una risposta completa la mantenevano dopo 24 settimane dall'interruzione della terapia.

Dopo le prime 48 settimane di trattamento, i pazienti che avevano ottenuto una risposta completa (livelli di HBV DNA < 0,7 MEq/ml e scomparsa dell' HBeAg) o che non avevano ottenuto risposta (livelli di HBV DNA

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

> 0,7 MEq/ml) sospendevano il trattamento. I pazienti che ottenevano soltanto una risposta virologica, invece, continuavano il trattamento in cieco fino alla scomparsa dell'HBeAg o alla 96 settimana, a seconda dell'evento che si presentava per primo.

I 77 pazienti che hanno continuato il trattamento per un ulteriore anno perché avevano ottenuto soltanto una risposta virologica, hanno ottenuto beneficio dalla prosecuzione della terapia. Al termine del trattamento, una risposta completa veniva ottenuta dal 12% dei pazienti, mentre un mantenimento della sola risposta virologica si osservava nel 74% dei pazienti. Cumulativamente, dopo 2 anni, aveva raggiunto livelli di HBV DNA < 300 copie/ml il 30% dei pazienti, ottenuto una scomparsa dell'HBeAg il 18% dei pazienti e una HBeAg sieroconversione il 16% dei pazienti.

Bisogna rilevare che in entrambi gli studi riportati il confronto viene fatto tra Entecavir e Lamivudina, in pazienti in cui si era già stabilita la resistenza dei pazienti a quest'ultima.

In realtà, come è l'usuale pratica clinica, il raffronto corretto, eseguito con "la miglior terapia disponibile", sarebbe stato tra Entecavir e Lamivudina + Adefovir.

Inoltre, una coorte di pazienti resistenti alla lamivudina e trattati con entecavir, provenienti dai due studi visti, è stata monitorata per 3 anni per l'emergere di resistenze. Sono stati seguiti 192 pazienti per un anno, 154 trattati per 2 anni e 85 trattati per 3 anni. Nel corso di questo periodo complessivamente 40 pazienti hanno sperimentato una recidiva virologica; per 29 di essi tale recidiva era legata all'emergere di resistenze specifiche all'entecavir.

Insieme all'impostazione dello studio, anche l'emergere di queste resistenze (problematica non emersa nei pazienti naive al trattamento) solleva quindi delle perplessità relativamente all'uso nei pazienti resistenti alla lamivudina,

#### Confronto versus adefovir

L'unico confronto attualmente disponibile tra ETV e Adefovir (ADV) è stato effettuato in un RCT in aperto, su un totale di 65 pazienti naive HbeAg positivi, trattati per 48 settimane con ETV 0,5 mg/die vs. adefovir 10 mg/die. L'obiettivo principale, cioè dimostrare la superiorità di ETV, già alla 12a settimana, in termini di valutazione media di HBV DNA, è stato raggiunto con una differenza statisticamente significativa tra i due trattamenti (-6,23 log con ETV vs. -4,42 log con ADV,  $p < 0,0001$ ). Alla 48a settimana, il 58% dei trattati con ETV ha raggiunto livelli di HBV DNA non rilevabili vs. il 19% del braccio ADV.

#### Sicurezza:

La popolazione totale esposta a ETV durante la sperimentazione clinica ha incluso 1.392 soggetti, per una media di 60 settimane alla dose da 0,5 mg e di 56 settimane a 1 mg. Le ADR più comuni nei trattati con ETV sono state mal di testa (9%), senso di affaticamento (6%), vertigini (4%), e nausea (3%). La maggior parte

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 -Cagliari-

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065299

Email: [san.segreteriaptr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriaptr@regione.sardegna.it)

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

dei dati di sicurezza proviene dai 3 RCT di fase III nei quali il tasso di drop out a causa di eventi avversi è stato dell'1% con ETV vs. 4% con LVD. Si sono verificati 11 casi di acidosi lattica (ADR a volte fatale, di solito associata all'impiego di inibitori nucleosidici), di cui nessuno correlato a ETV e il tasso di riacutizzazione di HBV con innalzamento delle ALT è stato del 2% con ETV vs. 4% con LVD.

Dati relativi agli studi preclinici, avevano rilevato un aumento di reazioni neurologiche e di neoplasie maligne e benigne. Analisi dei dati clinici condotte dall'EMA e dall'FDA hanno rilevato un totale di 9 casi di neoplasia (soprattutto epatocarcinoma) con un'incidenza/1000 soggetti/anno di 3,5 con ETV vs. 3,4 con LVD; altri tipi di neoplasie rilevanti sono stati cancro alla prostata (2 casi) e carcinoma cutaneo (4 casi con ETV vs. 1 con LVD).

Considerato il limitato follow up, che non consente di trarre conclusioni definitive in merito alla carcinogenesi, la ditta produttrice si è impegnata a condurre uno studio osservazionale in aperto su circa 10.000 pazienti per comparare le percentuali di progressione di malattia, di mortalità e di emergenza di neoplasie in pazienti con epatite B cronica trattati in monoterapia con entecavir o un altro nucleoside/nucleotide e seguiti per un periodo di 10 anni (1).

Nel febbraio 2007, durante il trattamento con il farmaco, è stato segnalato il caso di un paziente con HBV cronica coinfectato HIV/HBV, che non riceveva HAART con documentata selezione di una variante dell'HIV contenente resistenza a M184V; in questo tipo di pazienti la terapia con ETV non è sufficientemente documentata e va somministrata solo in circostanze eccezionali.

Il Risk management Plan sottoposto all'EMA comprende il monitoraggio del profilo di sicurezza di ETV in pazienti coinfectati HIV/HBV e con scompenso epatico.



#### VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Le evidenze dimostrano l'efficacia di Entecavir nei pazienti affetti da epatite B cronica naive al trattamento con nucleosidi.

La mancanza di studi clinici pubblicati di confronto vs interferoni e adefovir dipivoxil non consentono un paragone diretto sull'efficacia tra i vari farmaci.

Per il profilo ottimale contro l'insorgenza delle resistenze virali entecavir è fortemente raccomandato come monoterapia di prima linea dell'epatite B cronica sia nella strategia terapeutica che comprende un trattamento con i NUCs di durata limitata, sia quando sia indicato un trattamento con i NUCs a lungo termine.

In caso di resistenza alla lamivudina il farmaco, somministrato per almeno 52 settimane, appare di utilità, ma non sono chiari alcuni aspetti legati all'emergere di resistenze.

Rimangono questioni ancora aperte il rischio di cancro e di riacutizzazione dell'HBV a lungo termine.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

Il profilo di tollerabilità di entecavir è risultato simile a quello di lamivudina. Gli eventi avversi registrati più comunemente con entecavir sono risultati essere cefalea (9%), affaticamento (6%), capogiri (4%) e nausea (3%).

Considerato il limitato follow up, che non consente di trarre conclusioni definitive in merito alla carcinogenesi, la ditta produttrice si è impegnata a condurre uno studio osservazionale in aperto su circa 10.000 pazienti per comparare le percentuali di progressione di malattia, di mortalità e di emergenza di neoplasie in pazienti con epatite B cronica trattati in monoterapia con entecavir o un altro nucleoside/nucleotide e seguiti per un periodo di 10 anni.

In caso di pazienti con HBV cronica coinfectati HIV/HBV, che non ricevono HAART, la terapia con ETV non è sufficientemente documentata e va somministrata solo in circostanze eccezionali.



#### VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA:

Entrambi i dosaggi di entecavir (0,5 e 1 mg) presentano il medesimo prezzo.

Il costo per un mese di trattamento (euro 406) è 4 volte maggiore rispetto LVD (96 euro), che risulta essere la più economica, e simile a adefovir (398 euro).

Entecavir costa circa la metà dell'interferone alfa sia 2a che 2b (considerando il dosaggio medio di euro 896 e 824) e circa un terzo in meno dell'interferone alfa 2a pegilato, il cui costo medio per un mese di terapia si aggira intorno ai 1.285 euro.

**Espressione circa l'inserimento in PTR :**

= proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

#### Per le seguenti motivazioni:

La Commissione approva l'inserimento dell'Entecavir in PTR per *“pazienti affetti da epatite cronica di tipo B naïve come monoterapia di prima linea sia nelle indicazioni che prevedono una strategia terapeutica con un trattamento di durata limitata con i NUCs, sia quando sia indicato un trattamento a lungo termine con i NUCs. L'utilizzo dell'entecavir su pazienti già trattati con lamivudina non è appropriato.*

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### ENTECAVIR

#### BIBLIOGRAFIA

1. Lai CL et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354: 1011-20;
2. Chang TT et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HbeAg-negative chronic hepatitis B; N Engl J Med 2006; 354: 1001-10
3. Sherman M. et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory. HbeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2006; 130: 2039-49;
4. Chang TT et al. A dose-Ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. Gastroenterology 2005; 129: 1198-209;
5. Baraclude (Entecavir) Scientific Discussion 2006
6. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/baraclude/baraclude.htm>
7. Lok A.S. et al. Chronic hepatitis B Hepatology 2007; 45(2): 507-539.
8. NICE Technology appraisal 96. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
9. Baraclude (Entecavir) Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Giugno 2006
10. Colonno R.J. et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B Hepatology 2006; 44 (6):1656-1665.
11. London News Drugs Group [www.londonpharmacy.nhs.uk/Indg/entecavir](http://www.londonpharmacy.nhs.uk/Indg/entecavir)
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hpatol 50 (2009), doi:10.1016/j.jhep.2008.10.001