



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 21-2021

Entecavir 1 mg
Tabletas

EN PACIENTES ADULTOS CON HEPATITIS B CRÓNICA
QUE HAN RECIBIDO TENOFOVIR SIN RESPUESTA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de
Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, Mayo de 2021

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***

*Unidad funcional de uso racional de medicamentos - **UFURM***



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos –UFURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Entecavir 1 mg tableta en pacientes adultos con hepatitis B que han recibido tenofovir sin respuesta. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 21-2020. Lima, Perú. Mayo de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES	3
II. DATOS DE LA SOLICITUD	3
III. DATOS DEL MEDICAMENTO	3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
a. PREGUNTA CLÍNICA	3
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	4
5.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL VHB CRÓNICO	5
5.2 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	6
VI. TRATAMIENTO	9
a. SUMARIOS	9
b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	10
VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	13
a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS	13
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD	13
a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS	14
b. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS	14
IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS	15
X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	16
a. AGENCIAS REGULADORAS	16
b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD	17
XI. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS	17
XII. CONCLUSIÓN	17



I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Seguro Social - EsSalud en relación a la efectividad y seguridad de Entecavir 0.5mg - 1 mg tableta en paciente adultos con hepatitis B crónica sin coinfección que han recibido previamente tenofovir sin respuesta, considerando la evidencia disponible actualmente.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Entecavir 0.5 mg - 1 mg tableta
Indicación específica:	Paciente adultos con hepatitis B crónica sin coinfección que han recibido previamente tenofovir sin respuesta
Institución que lo solicita:	Seguro Social - ESSALUD
Número de casos anuales:	Prevalencia estimada: 2.10% (IC95% [1.90–2.32])

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Entecavir
Formulación propuesta	Entecavir 0.5 mg - 1 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	Se cuenta con: - 02 R.S. vigentes, de Entecavir 1 mg tableta - 04 R.S. vigentes, de Entecavir 0.5 mg tableta
Alternativas en el PNUME²:	Tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg tab (equiv 245 mg tenofovir disoproxilo)

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Cuál es la eficacia y seguridad de entecavir tableta en pacientes adultos sin coinfección con hepatitis B crónica que han recibido previamente tenofovir sin respuesta?

Descripción de la pregunta:

P	Paciente adulto con hepatitis B crónica que han recibido previamente tenofovir sin respuesta
I	Entecavir
C	Tenofovir

¹ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [cited 2020 Abr 21]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

² Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2020 Ago 20]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf



O	Eficacia: Supresión de VHB Seguridad: Eventos adversos
----------	---

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró principalmente los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos clínicos

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed/Medline, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, TripDataBase, SISMED, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, y otras páginas (agencias HTA o revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): UpToDate, DynaMed, BMJ BestPractice.

La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años, y a estudios en idiomas inglés y español.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos, restringido a los idiomas inglés, español, neerlandés, alemán y limitado a estudios publicados principalmente en los últimos 10 años.

Las publicaciones excluidas fueron aquellas que luego de leer el título y el resumen no se enfocaban en la pregunta PICO. Luego, se eliminaron publicaciones duplicadas entre bases.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El espectro de manifestaciones clínicas de la infección por VHB varía tanto en la enfermedad aguda como en la crónica. Durante la fase aguda, las manifestaciones van desde hepatitis subclínica o anictérica hasta hepatitis icterica y, en algunos casos, hepatitis fulminante. Durante la fase crónica, las manifestaciones varían desde un estado de portador asintomático hasta hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Las manifestaciones extrahepáticas también pueden ocurrir con infecciones tanto agudas como crónicas.

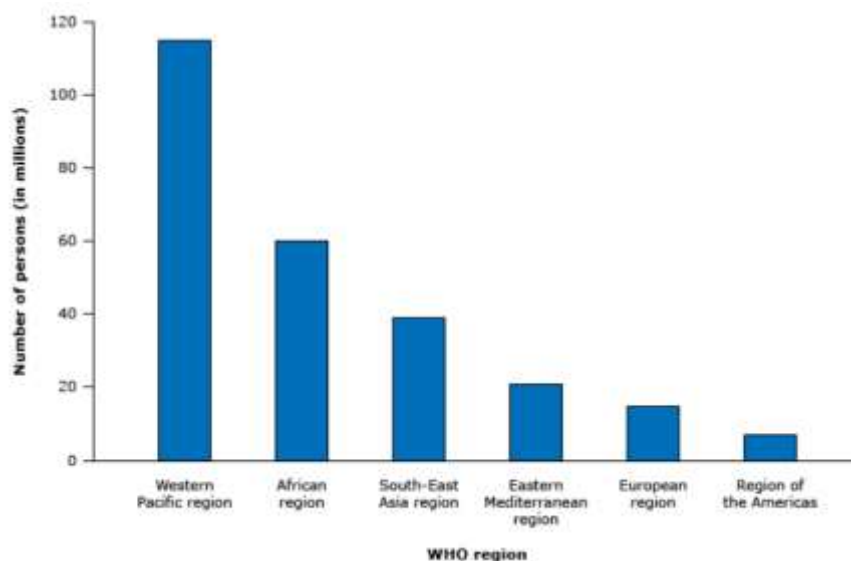
³ DiCenso A, Bayley L, Haynes B. Accessing pre-appraised evidence: Fine-tuning the 5S model into a 6S model. Evid Based Nurs [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 4];12(4):99–101. Available from: <https://ebn.bmj.com/content/12/4/99.2>

5.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL VHB CRÓNICO ⁴

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública mundial. La Organización Mundial de la Salud estimó que, en 2015, había 257 millones de portadores del VHB en el mundo y aproximadamente 887.000 murieron ese año por una enfermedad hepática relacionada con el VHB. La implementación de programas de vacunación efectivos en muchos países ha dado como resultado una disminución significativa en la incidencia de nuevas infecciones por hepatitis B. Sin embargo, la infección por VHB sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Se estima que aproximadamente dos mil millones de personas en todo el mundo tienen evidencia de infección pasada o presente por el virus de la hepatitis B (VHB), y 257 millones de individuos son portadores crónicos (es decir, positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg]). Se informa que la prevalencia general de HBsAg es del 3,5 por ciento; sin embargo, varía según el área geográfica (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). A modo de ejemplo, la prevalencia del VHB crónico en adultos varía del 0,4 al 1,6 por ciento en las regiones de América, del 1,2 al 2,6 por ciento en Europa, del 1,5 al 4,0 por ciento en el sudeste asiático, del 2,6 al 4,3 por ciento en el Mediterráneo oriental, del 5,1 al 7,6 por ciento en el Pacífico Occidental y del 4,6 al 8,5 por ciento en las regiones africanas.

Figura 1. Prevalencia de la infección crónica por VHB en la población general por región de la OMS, 2015



La amplia gama en la prevalencia de la infección crónica por VHB en diferentes partes del mundo está relacionada en gran medida con las diferencias en la edad de infección, que está inversamente relacionada con el riesgo de cronicidad. La tasa de progresión de la infección aguda a crónica por el VHB es aproximadamente del 90 por ciento para la infección adquirida perinatalmente, del 20 al 50 por ciento para las infecciones entre la edad de uno y cinco años, y menos del 5 por ciento para la infección adquirida en la edad adulta.

⁴ Teo, E.-K., & Lok, A. S. (2021). Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection. In Uptodate. [https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection?search=hepatitis B crónica&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H1](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection?search=hepatitis+B+crónica&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H1)



Situación epidemiológica en el Perú⁵

El Perú para el 2018 tiene una endemicidad intermedia a baja para el virus de la Hepatitis B, sin embargo, debido a su diversidad geográfica y cultural, presenta zonas de baja y alta incidencia de Hepatitis B.

La incidencia acumulada en el Perú hasta la semana epidemiológica 53 del 2020 la incidencia acumulada (IA) fue de 3.06 por 100,000 habitantes. Al interior del país, los departamentos con mayor IA fueron Ayacucho (IA=40.71 x100, 000 hab.), Pasco (12.50 x 100,000 hab.), Cusco (IA=11.94 x 100,000 hab.), Junín (IA=11.70 x 100,000 hab.) y Madre de Dios (4.60 x 100,000 hab.).

Tabla 1. Enfermedades/eventos sujetos a vigilancia epidemiológica
SE 53, año 2019-2020

Enfermedades	2019				2020					
	Acumulado		Defunción	I.A. (*)	Semana 53		Acumulado		Defunción	I.A. (*)
	Confirmados	Probables			Confirmados	Probables	Confirmados	Probables		
Antrax (carbunco)	0	0	0	0.00	0	0	1	1	0	0.01
Dengue con signos de alarma	2558	397	0	9.09	21	50	4489	2239	2	20.62
Dengue grave	137	21	37	0.49	0	1	202	45	86	0.76
Dengue sin signos de alarma	10081	2093	0	37.43	153	506	26889	22530	0	151.47
Enfermedad de Carrión aguda	61	4	4	0.20	0	0	7	16	0	0.07
Enfermedad de Carrión eruptiva	17	0	0	0.05	0	0	12	1	0	0.04
Enfermedad de Chagas	39	6	0	0.14	0	0	19	9	0	0.09
Fiebre amarilla selvática	4	1	2	0.02	0	0	7	2	3	0.03
Hepatitis B	1525	174	3	5.22	1	0	601	398	2	3.06
Leishmaniasis cutánea	4898	79	0	15.30	2	2	3676	261	2	12.07
Leishmaniasis mucocutánea	431	22	0	1.39	0	0	199	84	0	0.87
Leptospirosis (**)	2356	4359	15		0	10	1713	4458	12	
Loxocelismo	1907	9	5	5.89	5	0	931	23	2	2.92
Malaria p. falciparum	4716		3	14.50	5		3131		0	9.60
Malaria por p. vivax	19606		2	60.28	33		12388		1	37.97
Muerte materna directa			195		3		248		246	
Muerte materna directa tardía			1		0		4		4	
Muerte materna incidental			20		0		13		13	
Muerte materna indirecta			107		1		181		181	
Muerte materna indirecta tardía			8		0		10		10	
Muerte perinatal - fetal			3341		33		2755		2755	
Muerte perinatal - neonatal			3033		13		2258		2258	
Ofidismo	2087	0	10	6.42	9	0	1733	0	8	5.31
Peste bubónica (**)	0	2	2	0.00	0	0	1	1	2	0.00
Rabia humana silvestre (**)	407	0	10	0.72	2	0	147	0	1	0.26
Sífilis congénita	20	0	5	0.06	0	0	15	1	4	0.05
Tétanos	414	88	12	1.54	0	2	41	51	0	0.28
Tos ferina										

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA

(Sífilis congénita) incidencia por 1000 nacidos vivos.

(*) Incidencia acumulada por 100 000 Hab.

(**)Solo se considera confirmados en IA para casos de Peste, Rabia Humana Silvestre y Leptospirosis.

5.2 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

⁵ Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud del Gobierno del Perú. (2021). Boletín Epidemiológico del Perú SE 53-2020 (del 27 de diciembre al 02 de enero del 2020). https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202053.pdf



Entecavir es un análogo de nucleósido utilizado en el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes con replicación viral activa, evidencia histológica de enfermedad activa o elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas.⁶

Adultos

Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos con:⁷

- enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.
- enfermedad hepática descompensada.

Esta indicación en enfermedad hepática compensada y descompensada, se basa en datos de ensayos clínicos realizados en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, con infección por el VHB, tanto positiva como negativa para el antígeno e (HBeAg).

Código ATC⁸: J05AF10 – Antivirales para uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

a. FARMACODINAMIA⁹

Mecanismo de acción

Entecavir, un nucleósido análogo de guanósina con actividad frente a la polimerasa del VHB, se fosforila eficazmente a la forma activa trifosfato (TP), la cual tiene una semivida intracelular de 15 horas. Al competir con el sustrato natural desoxiguanósina TP, entecavir-TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa viral: (1) cebado (priming) de la polimerasa del VHB, (2) transcripción inversa de la cadena negativa del ADN a partir del ARN mensajero pregenómico y (3) síntesis de la cadena positiva del ADN del VHB. La Ki de entecavir-TP para la ADN-polimerasa del VHB es de 0,00 12 µM. Entecavir-TP es un inhibidor débil de las ADN-polimerasas α, β y γ celulares con valores de la Ki entre 18 y 40 µM. Además, una exposición elevada a entecavir no tuvo efectos adversos relevantes sobre la polimerasa; ni sobre la síntesis del ADN mitocondrial en células HepG2 (Ki > 160 µM).

b. FARMACOCINÉTICA¹⁰

Absorción:

Entecavir se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5 - 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado. Basándose en la excreción urinaria del fármaco inalterado se ha estimado que la biodisponibilidad es al menos un 70%. Se observa un incremento proporcional a la dosis en los valores de C_{máx} y AUC tras la administración repetida de dosis en el rango 0,1 - 1 mg. El estado estacionario se alcanza entre 6 - 10 días con la administración una vez al día y una acumulación aproximada al doble.

⁶ Canadian DrugBank. (n.d.). Entecavir. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009195>

⁷ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Laboratorios Normon S.A. (2017, June). Ficha Técnica Entecavir 1 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película EFG . https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82135/FT_82135.html

⁸ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD: Entecavir [Internet]. 2021 [cited 2021 May 15]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AF10&showdescription=no

⁹ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Laboratorios Normon S.A. (2017, June). Ficha Técnica Entecavir 1 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película EFG . https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82135/FT_82135.html

¹⁰ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Laboratorios Normon S.A. (2017, June). Ficha Técnica Entecavir 1 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película EFG . https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82135/FT_82135.html



Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ en el estado estacionario para la dosis de 0,5 mg son 4,2 y 0,3 ng/ml, respectivamente y para la dosis de 1 mg se alcanzan 8,2 y 0,5 ng/ml, respectivamente. Los comprimidos y la solución oral demostraron su bioequivalencia en voluntarios sanos; por consiguiente, ambas formas farmacéuticas pueden usarse indistintamente.

Distribución:

El volumen de distribución estimado para entecavir excede del agua corporal total. La unión a proteínas séricas humanas in vitro es ~ 13%.

Biotransformación:

Entecavir no actúa como sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático CYP450. Tras la administración de entecavir marcado con C14, no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados pero sí cantidades menores de los metabolitos conjugados de fase II, glucuronidados y sulfatados.

Eliminación:

Entecavir se elimina predominantemente por el riñón con una recuperación del fármaco inalterado en orina que en estado de equilibrio alcanza aproximadamente el 75% de la dosis. El 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 neta. Después de alcanzar los niveles máximos, las concentraciones plasmáticas de entecavir descendieron de manera biexponencial con una semivida de eliminación terminal de ~ 128 - 149 horas. El índice de acumulación de fármaco observado es ~ 2 veces con administración única diaria, lo que sugiere una semivida de acumulación efectiva de alrededor de 24 horas.

c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ¹¹

Posología

Pacientes refractarios a lamivudina (es decir, con indicios de viremia durante el tratamiento con lamivudina o con mutaciones que confieren resistencia a la lamivudina [LVDr: la dosis recomendada en adultos es de 1 mg una vez al día en ayunas (más de 2 horas antes y más de 2 horas después de una comida). En presencia de mutaciones LVDr, el uso combinado de entecavir más un segundo agente antiviral (que no tenga resistencia cruzada ni con entecavir ni con lamivudina) debe considerarse como preferente respecto a la monoterapia con entecavir.

Duración del tratamiento

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

- En pacientes adultos HBeAg positivos, debe administrarse el tratamiento al menos hasta 12 meses después de que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por 3-6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia.

¹¹ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Laboratorios Normon S.A. (2017, June). Ficha Técnica Entecavir 1 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película EFG . https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82135/FT_82135.html



- En pacientes adultos 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.

En pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis, no se recomienda la interrupción del tratamiento.

Forma de administración

Entecavir debe tomarse por vía oral.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

▪ UPTODATE ¹²

No brinda información del uso de entecavir en pacientes con hepatitis B con tratamiento previo de tenofovir.

▪ DYNAMED ¹³

El fracaso del tratamiento:

- puede estar asociado con falta de respuesta primaria, mala adherencia a la medicación o desarrollo de resistencia
- considerar las pruebas de resistencia para distinguir la falta de respuesta primaria de la cepa resistente a los medicamentos
- la selección del régimen de rescate debe basarse en los resultados de las pruebas de resistencia y el historial farmacológico del paciente.

Manejo del fracaso del tratamiento y del virus de la hepatitis B resistente

- si no responde al interferón alfa (estándar o pegilado), considere volver a tratar con análogos de nucleósidos si el paciente cumple los criterios para iniciar el tratamiento (grado I de la AASLD)
- si no se logra la respuesta primaria (<2 log de disminución en el nivel de ADN del VHB en suero después de ≥ 6 meses de terapia con análogos de nucleósidos), cambie a un tratamiento alternativo o administre un tratamiento adicional (AASLD Grado III)

▪ BESTPRACTICE BMJ ¹⁴

¹² Lok, A. S. (2021). Entecavir in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. Revisión de literatura actual hasta: Abril 2021
Última actualización: 28 de Enero 2021. Available in: www.utodate.com

¹³ Mukherjee, S. (2020). Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection. Última actualización: Diciembre 2018. Available in: https://www.dynamed.com/condition/chronic-hepatitis-b-virus-hbv-infection#MANAGEMENT_OF_TREATMENT_FAILURE_AND_RESISTANT_HEPATITIS_B_VIRUS

¹⁴ Wu, G. Y. (2020). Hepatitis B. Última actualización: 23 Octubre 2020. https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/127/pdf/127/Hepatitis_B.pdf



Entecavir, disoproxilo de tenofovir o tenofovir alafenamida, o peginterferon alfa 2a son los fármacos de primera línea que se recomiendan. El tenofovir alafenamida o entecavir se prefieren en pacientes que presentan riesgo de disfunción renal o enfermedad ósea. Ningún tratamiento muestra superioridad sobre otro en cuanto a la reducción del riesgo de complicaciones relacionadas con el hígado. Hay algunos datos que sugieren que el tenofovir disoproxil se asocia con un menor riesgo de carcinoma hepatocelular en comparación con el tratamiento con entecavir. Sin embargo, un metanálisis **no encontró diferencias significativas entre el disoproxilo de tenofovir y el entecavir en su asociación con el carcinoma hepatocelular incidente.**

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONAL

- **Organización Mundial de Gastroenterología - 2015¹⁵**

No brinda recomendaciones específicas sobre el uso de entecavir en adultos sin respuesta a tenofovir.

- **World Health Organization - 2015¹⁶**

En personas con resistencia antiviral confirmada o sospechada (es decir, antecedentes de exposición previa o falta de respuesta primaria) a lamivudina, entecavir, adefovir o telbivudina, se recomienda un cambio a tenofovir. (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).

No brinda recomendaciones específicas sobre el uso de entecavir en adultos sin respuesta a tenofovir.

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

- **American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) - 2018¹⁷**

Una de las principales preocupaciones del tratamiento con análogo nucleos(t) ide (NA) a largo plazo es la selección de mutaciones de resistencia a los antivirales. La velocidad a la que se seleccionan las variantes de resistencia está relacionada con el nivel de ADN del VHB en suero previo al tratamiento, la rapidez de la supresión viral, la duración del tratamiento, la exposición previa a las terapias de NA y, lo que es más importante, la barrera genética de la NA a la resistencia a los medicamentos. Entre las terapias de NA preferidas para la Hepatitis B Crónica (HBC), entecavir, TDF y TAF tienen tasas muy bajas de resistencia a los medicamentos en pacientes que no han recibido NA, y tenofovir (TDF o TAF) tiene tasas muy bajas de resistencia a los medicamentos en pacientes con experiencia en NA.

¹⁵ World Gastroenterology Organization. (2015). Hepatitis B. Guía Mundial de la Organización Mundial de Gastroenterología. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/hepatitis-b/hepatitis-b-spanish>

¹⁶ Organization, W. H. (2015). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf?sequence=1

¹⁷ Terrault, N. A., Lok, A. S. F., McMahon, B. J., Chang, K.-M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Bzowej, N. H., & Wong, J. B. (2018). Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, 67(4), 1560–1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>



La resistencia a entecavir parece ocurrir a través de un mecanismo de 2 golpes, con selección inicial de la mutación M204V o M204I de resistencia a lamivudina seguida de sustituciones de aminoácidos en rT184, rS202 o rM250. Los estudios in vitro mostraron que las mutaciones en las posiciones 184, 202 o 250 por sí solas tienen un efecto mínimo sobre la susceptibilidad a entecavir, pero la susceptibilidad a entecavir se reduce de 10 a 250 veces cuando 1 de estas mutaciones acompaña a una mutación M204V o M204I. y por > 500 veces cuando 2 o más de ellos están presentes con una mutación M204V o M204I. Por tanto, aunque entecavir en monoterapia tiene una baja tasa de resistencia al fármaco en pacientes sin NA (aproximadamente 1% después de 5 años de tratamiento), tiene una alta tasa de resistencia en pacientes refractarios a lamivudina (aproximadamente 50% después de 5 años de tratamiento). **El uso de entecavir en dosis altas (1 frente a 0,5 mg al día) reduce la tasa de resistencia, pero es inferior al tratamiento combinado de lamivudina más adefovir o monoterapia con tenofovir.**

Para evitar la aparición de resistencias, se deben administrar NA con la tasa más baja de resistencia genotípica y reforzar la adherencia en pacientes sin tratamiento previo. La terapia de combinación de novo es innecesaria cuando se utilizan NA con una barrera alta a la resistencia (entecavir, TDF o TAF). Se ha demostrado que la monoterapia con **tenofovir disoproxil fumarato es eficaz en pacientes con VHB resistente a lamivudina, adefovir o entecavir** y es la terapia de rescate recomendada, en particular en pacientes en los que el historial de tratamiento anterior con NA no está claro. **Entecavir puede ser utilizado en pacientes con VHB resistente a adefovir o tenofovir, aunque los casos confirmados de resistencia a tenofovir son notablemente extremadamente raros.** Entecavir no debe usarse en pacientes con resistencia a lamivudina o telbivudina, porque el riesgo de resistencia posterior a entecavir es alto. Los estudios in vitro mostraron que la susceptibilidad del VHB resistente a adefovir, con una sola mutación N236T o A181V / T, a TDF cambia mínimamente en comparación con el VHB de tipo salvaje, pero la susceptibilidad es menor cuando ambas mutaciones están presentes. Clínicamente, la mayoría de los estudios han encontrado que el TDF es eficaz para suprimir el VHB resistente a adefovir sin ningún beneficio de la adición de emtricitabina.

Tabla 2. Opciones antivirales para el manejo de la resistencia a los antivirales

Antiviral Resistance by Genotypic Testing	Switch Strategy (Preferred)	Add Strategy: 2 Drugs Without Cross-Resistance
Lamivudine resistance	Tenofovir* (TDF or TAF)	Continue lamivudine; add tenofovir (TDF or TAF) (or alternative emtricitabine-tenofovir)
Telbivudine resistance	Tenofovir* (TDF or TAF)	Continue telbivudine; add tenofovir (TDF or TAF)
Adefovir resistance	Entecavir or Tenofovir* (TDF or TAF)	Continue adefovir; add entecavir
Entecavir resistance	Tenofovir* (TDF or TAF)	Continue entecavir; add tenofovir (TDF or TAF) or alternative emtricitabine-tenofovir
Tenofovir resistance	Entecavir*	Continue tenofovir (TDF or TAF) and add entecavir
Multidrug resistance	Tenofovir	Combined tenofovir (TDF or TAF) and entecavir*

*Efficacy similar between switching to an antiviral with high genetic barrier to resistance and adding 2 drugs without cross-resistance with follow-up to 5 years. Thus, switching is the preferred strategy except if HBV is multidrug resistant.

▪ **American Gastroenterological Association - 2015¹⁸**

¹⁸ Reddy, K. R., Beavers, K. L., Hammond, S. P., Lim, J. K., & Falck-Ytter, Y. T. (2015). American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*, 148, 215–219. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.039>



No brinda recomendaciones específicas sobre el uso de entecavir en adultos sin respuesta a tenofovir.

EUROPA

- **EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection - 2017**¹⁹
 - La prevención de la resistencia debe basarse en el uso de terapia de primera línea con NA de alta barrera a la resistencia (nivel de evidencia I, grado de recomendación 1).
 - Debe comprobarse el cumplimiento de la terapia NA en todos los casos de fracaso del tratamiento (nivel de evidencia II-1, grado de recomendación 1).
 - El manejo del fracaso del tratamiento debe basarse en los datos de resistencia cruzada de NA (nivel de evidencia II-2, grado de recomendación 1).
 - La adaptación al tratamiento debe realizarse tan pronto como se confirme el fracaso virológico según las NA (nivel de evidencia II-1, grado de recomendación 1).

En caso de resistencia, se debe iniciar una terapia de rescate adecuada con el agente antivírico más eficaz que no comparta la resistencia cruzada para minimizar el riesgo de inducir múltiples cepas resistentes a los medicamentos. La **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** muestra los datos de resistencia cruzada para las variantes resistentes más frecuentes. La Tabla 3 muestra las recomendaciones para la adaptación del tratamiento. En pacientes con resistencia a múltiples fármacos, las pruebas de resistencia genotípica deben ser realizadas por un laboratorio de referencia. **La combinación de TDF con ETV se ha evaluado en varios estudios clínicos y parece ser una opción segura como terapia de rescate.**

Tabla 3. Manejo de pacientes que desarrollan resistencia a NA

Resistance pattern	Recommended rescue strategies
LAM resistance	Switch to TDF or TAF
TBV resistance	Switch to TDF or TAF
ETV resistance	Switch to TDF or TAF
ADV resistance	If LAM-naïve: switch to ETV or TDF or TAF If LAM-resistance: switch to TDF or TAF If HBV DNA plateaus: add ETV ^{***} or switch to ETV
TDF or TAF resistance ^{**}	If LAM-naïve: switch to ETV If LAM-R: add ETV [†]
Multidrug resistance	Switch to ETV plus TDF or TAF combination

ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; LAM, lamivudine; ADV, adefovir; TBV, telbivudine.

[†] The long-term safety of these combinations is unknown.

^{**} Not seen clinically so far; do genotyping and phenotyping in an expert laboratory to determine the cross-resistance profile.

^{***} Especially in patients with ADV resistant mutations (rA181T/V and/or rN236T) and high viral load, the response to TDF (TAF) can be protracted.

¹⁹ Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H. L. A., Papatheodoridis, G., Zoulim, F., & Tacke, F. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 67(2), 370–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

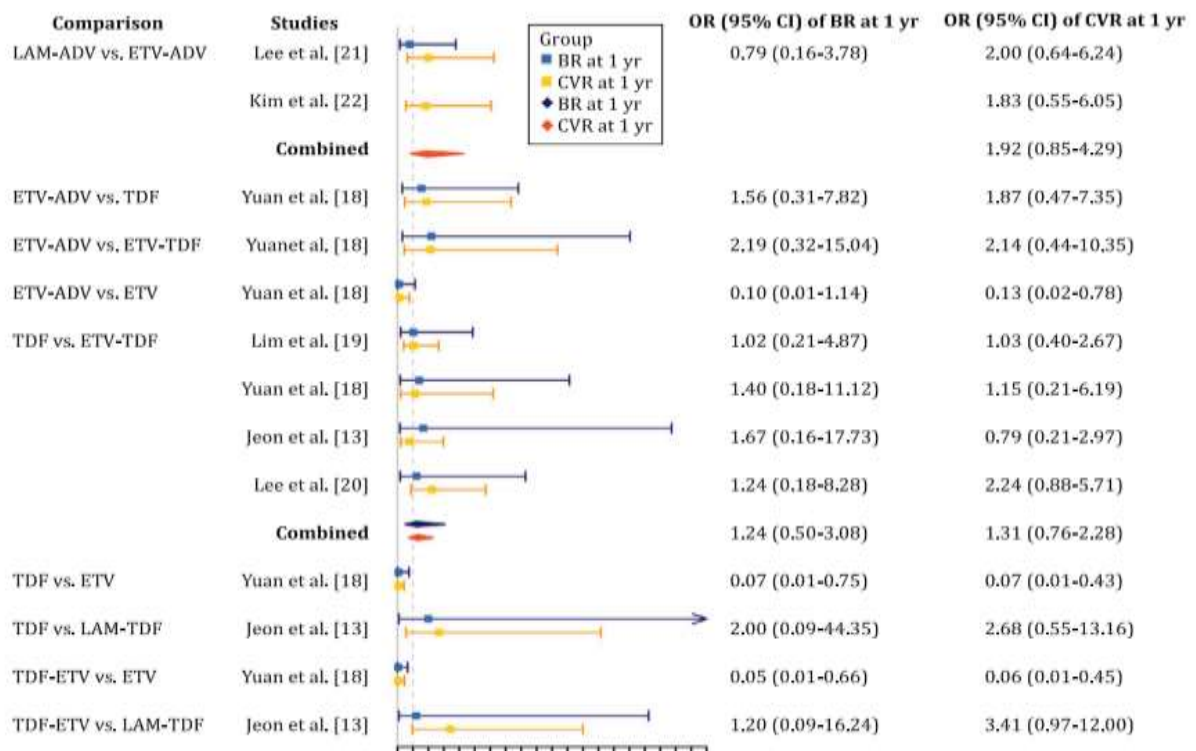
a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

▪ YANG S-S (2020) ²⁰

Para los pacientes con HBC resistente a ETV, no existe consenso sobre los regímenes de tratamiento. En este estudio, se compara la eficacia y la rentabilidad de todas las estrategias de tratamiento de NA informadas para los pacientes resistentes a la ETV mediante la realización de un metanálisis en red y un análisis costo-efectividad. No se detalla si los pacientes han sido tratados previamente con tenofovir o no.

En el aspecto de la respuesta virológica completa (CVR) al año, **la eficacia de la monoterapia con ETV fue relativamente más pobre que la de la terapia combinada ETV-ADV (OR = 0,13; IC del 95%: 0,02-0,78), la monoterapia con TDF (OR = 0,07; IC del 95%: 0,01-0,43) y terapia combinada ETV-TDF (OR = 0,06; IC del 95%: 0,01-0,45).** En el aspecto de la respuesta biológica (BR) al año, la eficacia de la monoterapia con ETV fue relativamente más pobre que la de la monoterapia con TDF (OR = 0,07; IC del 95%: 0,01-0,75) y la terapia combinada de ETV-TDF (OR = 0,05; IC del 95%: 0,01-0,66).

Figura 2. Metanálisis por pares para RCV y RB a 1 año. RCV: respuesta virológica completa; BR: respuesta bioquímica; IC: intervalo de confianza; LAM: lamivudina; ADV: ade fovir; ETV: entecavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; LdT: telbivudina. El primer grupo fue asignado al grupo de control.



No hay diferencia estadística entre Tenofovir y Entecavir para el tratamiento de hepatitis B crónico.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

²⁰ Yang, S. S., Cai, C. W., Ma, X. Q., Xu, J., & Yu, C. B. (2020). Efficacy and cost-effectiveness of antiviral regimens for entecavir-resistant hepatitis B: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 19(6), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.09.007>



a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se hallaron resultados de interés para el presente informe.

b. REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS

▪ LEXICOMP²¹

Las siguientes reacciones e incidencias adversas a los medicamentos se derivan del etiquetado del producto a menos que se especifique lo contrario.

> 10%:

Hepático: aumento de la alanina aminotransferasa sérica (> 5 x LSN: 11% a 12%; > 10 x LSN y > 2 x línea base: 2%)

1% a 10%:

Dermatológico: Erupción cutánea (niños y adolescentes: > 1%)

Endocrino y metabólico: glucosuria (4%), hiperglucemia (2% a 3%)

Gastrointestinal: Dolor abdominal (niños y adolescentes: > 1%), diarrea (niños y adolescentes: > 1%; adultos: ≤1%), dispepsia (≤1%), aumento de lipasa sérica (7%), náuseas (niños y adolescentes: > 1%; adultos: <1%), vómitos (niños y adolescentes: > 1%; adultos: <1%)

Genitourinario: Hematuria (9%)

Hepático: aumento de la bilirrubina sérica (2% a 3%)

Sistema nervioso: fatiga (1% a 3%), dolor de cabeza (2% a 4%)

Renal: aumento de la creatinina sérica (1% a 2%)

<1%:

Endocrino y metabólico: disminución de la albúmina sérica

Hematológico y oncológico: trombocitopenia

Sistema nervioso: mareos, somnolencia, insomnio.

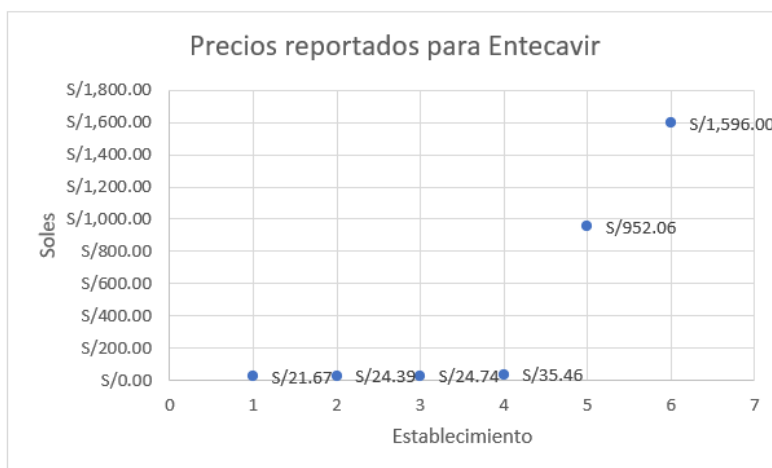
Frecuencia no definida: Hepática: exacerbación de la hepatitis B (grave, aguda, con interrupción)

²¹ UpToDate. Lexicomp. Entecavir: Drug information [Internet]. 2021 [cited 2021 May 19]. Available from: https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/entecavir-drug-information?search=entecavir%20lexicomp&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#F3422226



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

En la página web del Sistema Nacional de Información de Precios del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud se encontró registro de precio de entecavir 0.5 mg tab en el mercado peruano. El precio por unidad en Sector Privado reportado está en el rango de S/ 21.67 (veintiún soles con sesenta y siete céntimos) y S/. 1596.00 (mil quinientos noventa y seis soles). A continuación se presentan medinas de dispersión de precios.²²



Promedio	Mediana	Moda	LI	LS
S/442.39	S/30.10	-	S/21.67	S/1,596.00

Adicionalmente, se realizó una búsqueda a través de la aplicación web del SISMED en el departamento de Lima²³, encontrándose para entecavir 0.5 mg tableta el siguiente registro:

²² Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos. Entecavir: Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

²³ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico-Quirúrgicos. Consulta sobre disponibilidad de medicamentos [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://appsalud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx>

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO
a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS			
	Foods and Drugs Administration ²⁴	Agencia Europea de Medicamentos - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ²⁵	UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency ²⁶	Australian Government – Department of Health – Therapeutic Goods Administration ²⁷
Entecavir	Entecavir está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en adultos con evidencia de replicación viral activa y evidencia de elevaciones persistentes en las aminotransferasas séricas (ALT o AST) o enfermedad histológicamente activa.	<p>Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis. • enfermedad hepática descompensada. 	<p>Entecavir está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral activa, niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) en suero y evidencia histológica de inflamación activa y / o fibrosis. • enfermedad hepática descompensada <p>Tanto para la enfermedad hepática compensada como descompensada, esta indicación se basa en datos de ensayos clínicos en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos con infección por VHB HBeAg positivo y HBeAg negativo.</p>	<p>Entecavir está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en adultos de 16 años o más con evidencia de inflamación hepática activa.</p> <p>Esta indicación se basa en las respuestas histológicas, virológicas, bioquímicas y serológicas en pacientes adultos sin tratamiento previo con nucleósidos y resistentes a lamivudina con infección crónica por VHB HBeAg positivo o HBeAg negativo con enfermedad hepática compensada.</p>

²⁴ US Food and Drug Administration. Bristol-Myers Squibb Company. (n.d.). BaracludeTM (entecavir) . Retrieved May 26, 2021, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021797,021798lbl.pdf

²⁵ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Laboratorios Normon S.A. (2017, June). Ficha Técnica Entecavir 1 Mg Comprimidos Recubiertos Con Pelicula EFG . https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82135/FT_82135.html

²⁶ UK Electronic Medicines Compendium. (2021). Baraclude 0.5 mg film coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC). <https://www.medicines.org.uk/emc/product/213/smpc>

²⁷ Health Direct. Health On The Net. (2006). Baraclude (Entecavir). Australian Product Information. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04011-3&d=202105271016933>

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Entecavir no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud.^{28, 29}

XI. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

Solicitud presentada por el Seguro Social - EsSalud en relación a la efectividad y seguridad de Entecavir 1 mg tableta en paciente adultos con hepatitis B crónica sin coinfección que han recibido previamente tenofovir sin respuesta, considerando la evidencia disponible actualmente.

El espectro de manifestaciones clínicas de la infección por VHB varía tanto en la enfermedad aguda como en la crónica. Durante la fase aguda, las manifestaciones van desde hepatitis subclínica o anictérica hasta hepatitis icterica y, en algunos casos, hepatitis fulminante. Durante la fase crónica, las manifestaciones varían desde un estado de portador asintomático hasta hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Entecavir es un análogo de nucleósido utilizado en el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes con replicación viral activa, evidencia histológica de enfermedad activa o elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas.

Los sumarios y guías de práctica clínica incluidos en el presente informe, no brindan información específica sobre el uso de Entecavir en el tratamiento de segunda línea de Hepatitis B crónica.

Respecto a la eficacia y seguridad comparativa, no se halló resultados de interés que respondan la pregunta clínica formulada.

En los reportes de reacciones adversas, se presenta frecuentemente aumento de transaminasas, insomnio, cefalea, mareos, somnolencia, vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia y fatiga.

Entecavir es un medicamento no incluido en el PNUME vigente. Entecavir no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud.

XII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento entecavir 0.5 mg - 1 mg tabletas para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis crónica B, HBeAg Positivo y Negativo, que han recibido previamente tenofovir sin respuesta, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

²⁸ World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1>

²⁹ World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>



ANEXO 01 DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 4. Estrategia de búsqueda para Medline/Pubmed/OVID Cochrane

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado	Seleccionados
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	<p>Search: resistance AND tenofovir Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 10 years</p> <p>((("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]) AND ("tenofovir"[MeSH Terms] OR "tenofovir"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))</p> <p>Translations</p> <p>resistance: "resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]</p> <p>tenofovir: "tenofovir"[MeSH Terms] OR "tenofovir"[All Fields] OR "tenofovir's"[All Fields]</p>	31	00
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	<p>Search: entecavir AND tenofovir Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 5 years</p> <p>((("entecavir"[Supplementary Concept] OR "entecavir"[All Fields]) AND ("tenofovir"[MeSH Terms] OR "tenofovir"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))</p> <p>Translations</p> <p>entecavir: "entecavir"[Supplementary Concept] OR "entecavir"[All Fields]</p> <p>tenofovir: "tenofovir"[MeSH Terms] OR "tenofovir"[All Fields] OR "tenofovir's"[All Fields]</p>	33	00