



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 07-2018

Abacavir/lamivudina

600 mg/300 mg tableta CDF

TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS Y ADOLESCENTES CON
INFECCIÓN POR VIH CON CV < 100000 COPIAS/ML Y
RESULTADO DEL EXAMEN HLA B*5701 NEGATIVO, EN QUIENES
NO SE PUEDA UTILIZAR TENOFOVIR.

(Proceso de evaluación para la utilización de medicamentos no
considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-
PNUME)

Lima, setiembre de 2018

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Unidad funcional de uso racional de medicamentos - UFURM



Directorio:

Emma Violeta Córdova Espinoza
Directora General (e) de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Ivonne magaly Llatas Gonzales
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Luis Rafael Lévano Lázaro
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

Equipo Técnico:

Hilda Mantilla Ponte
Iván Solís Ricra
Juana Gomez Morales
Nelly Mejia Acosta
Rosalba Maekawa Ykehara

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. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 07-2018. Abacavir/Lamivudina 600/300mg tableta CDF. Tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con infección por VIH con CV < 100000 copias/mL y resultado del examen HLA B*5701 negativo, en quienes no se pueda utilizar tenofovir; Lima, marzo de 2018.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

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
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
<i>a. PREGUNTA CLÍNICA</i>	3
<i>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</i>	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA	5
VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	7
VII. TRATAMIENTO	9
<i>a. SUMARIOS</i>	9
<i>b. DOCUMENTOS TÉCNICOS</i>	13
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	14
<i>a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS</i>	14
<i>b. ENSAYOS CLÍNICOS</i>	14
IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD	17
<i>a. ENSAYOS CLÍNICOS</i>	17
<i>b. CONTRAINDICACIONES</i>	21
<i>c. PRECAUCIONES</i>	21
<i>d. POBLACIONES ESPECIALES.</i>	22
<i>e. INTERACCIONES.</i>	22
X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	22
XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	23
XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS	24
XIII. CONCLUSIONES:	26



I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, en relación a la utilización del medicamento Abacavir/Lamivudina 600/300mg tableta combinación a dosis fija (CDF), no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de pacientes con infección por VIH con CV < 100000 copias/mL y resultado del examen HLA B*5701 negativo, en quienes no se pueda utilizar tenofovir.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Abacavir/Lamivudina 600mg/300mg tableta CDF
Indicación específica:	Tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con infección por VIH con CV < 100000 copias/mL y resultado del examen HLA B*5701 negativo, en quienes no se pueda utilizar tenofovir.
Institución que lo solicita:	DGIESP/MINSA
Número de casos anuales:	7,500 casos

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Abacavir/Lamivudina
Formulación propuesta para inclusión	Abacavir/Lamivudina 600/300mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	Cuenta con 02 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME²:	Abacavir 300mg tableta Lamivudina 150mg tableta

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos y adolescentes con infección por VIH con CV < 100000 copias/mL y resultado del examen HLA B*5701 negativo, en quienes no se pueda utilizar tenofovir. ¿El tratamiento con Abacavir/Lamivudina 600/300mg CDF es más eficaz y seguro que Abacavir y Lamivudina individual?

P	Pacientes adultos y adolescentes con infección por VIH con CV < 100,000 copias/mL y resultado del examen HLA B*5701 negativo, en quienes no se pueda utilizar tenofovir.
I	Abacavir/Lamivudina 600mg/300mg tableta Combinación a Dosis Fija (CDF)
C	Abacavir 300mg tableta + Lamivudina 150mg tableta
O	Remisión virológica (ARN < 50 copias/ml) sostenida (al menos 24 semanas) Recuperación inmunológica Mortalidad Adherencia Eventos adversos

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Marzo 2018.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Marzo 2018.



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 los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, 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, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta setiembre del 2018

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	<p>Árbol de búsqueda</p> <p>(("Abacavir, lamivudine drug combination" [Supplementary Concept]) OR "Kivexa" [Supplementary Concept] OR epzicom OR Abacavir sulfate-lamivudine combination OR Abacavir-lamivudine combination OR Abacavir/lamivudine OR once daily) AND (("Abacavir" [Supplementary Concept]) OR 1592U89 OR Abacavir sulfate OR Ziagen OR Abacavir succinate) AND ("Lamivudine"[Mesh] OR 2',3' Dideoxy 3' thiacytidine OR 3TC OR Eпивir OR BCH189 OR GR109714X))</p> <p>Fecha de búsqueda La búsqueda se realizó a setiembre del 2018</p> <p>Resultado: 353</p> <p>Filtros: Meta-Analysis/Systematic Reviews: 16 Randomized Controlled Trial: 109</p>	<p>MET/RS: 0 ECAS: 5</p>

³ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

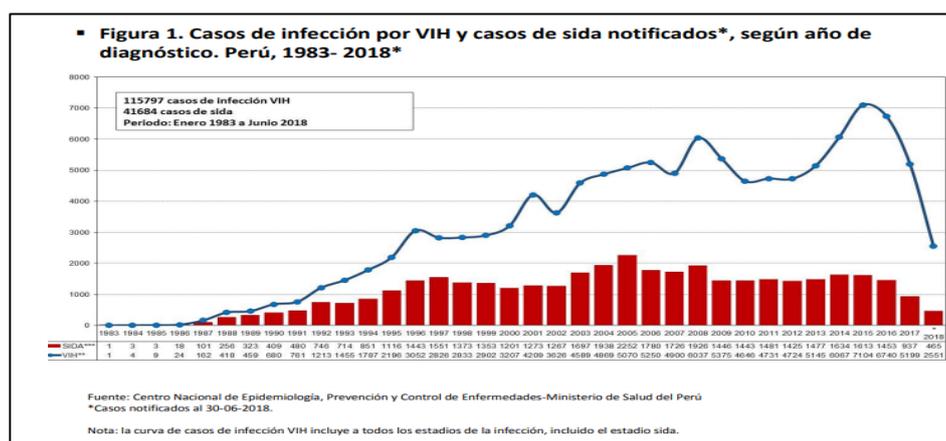
El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sigue siendo un problema importante de salud pública a nivel mundial, después de haber cobrado más de 35 millones de vidas hasta el momento.

En el 2017, 940,000 personas fallecieron por causas relacionadas con el VIH en todo el mundo y se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones. A finales de ese mismo año, aproximadamente 36,9 millones de personas vivían con el VIH. El 75% de las personas que vivían con el VIH conocía su estado serológico con respecto a VIH.

Asimismo, se reportó que aproximadamente 21,7 millones de personas que viven con el VIH tuvieron acceso al tratamiento antirretroviral (TAR) que representan el 59% de los adultos y el 52% de los niños que viven con VIH. La cobertura mundial del TAR para las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia que viven con VIH es alta, alrededor del 80%.

Entre el 2000 y el 2017, las nuevas infecciones por VIH disminuyeron en un 36%, y las muertes relacionadas con el VIH disminuyeron en un 38%, con 11,4 millones de vidas salvadas gracias al TAR. Este logro fue el resultado de enormes esfuerzos realizados en el marco de programas nacionales de lucha contra el VIH, con la ayuda de la sociedad civil y un conjunto de asociados para el desarrollo.^{4,5,6}

Según el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú⁷, se informa que desde el año 1983 hasta junio de 2018, se han notificado un total de 115797 casos de VIH y 41684 casos de SIDA. El 55% de los casos VIH se diagnosticaron entre los 20 a 34 años de edad y el 65% de los casos sida se diagnosticaron entre los 20 a 39 años de edad. En el último quinquenio, hubo un mayor incremento en los casos de infección VIH diagnosticados en el grupo de 20 a 29 años.



⁴ World Health Organization. HIV/AIDS. Fact sheet [En línea]. [Actualizado diciembre 2017; Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

⁵ World Health Organization. HIV/AIDS. Data and statistics [En línea]. [Actualizado diciembre 2017; Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.who.int/hiv/data/en/>

⁶ ONUSIDA. [En línea]. [Actualizado diciembre 2017; Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf

⁷ Ministerio de salud del PERÚ. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2018. Boletín VIH/SIDA 2018 – Junio 2018. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=656



Según el último reporte de ONUSIDA - 2017, en el Perú alrededor de 72 mil personas viven con VIH entre adultos y niños, de los cuales 48 409 mil (67%) acceden a tratamiento antirretroviral, no se reporta de cuanto es el porcentaje de pacientes que han logrado la supresión viral. Asimismo, se estima que se produjeron 2,800 nuevos casos de infectados por VIH y 2,100 muertes debidas a VIH/SIDA⁸.

5.2 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y LAS COMBINACIONES A DOSIS FIJA

El Tratamiento Antirretroviral (TAR) es recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un tratamiento efectivo para la prevención y progresión de la enfermedad del VIH. Tanto el Programa Conjunto de las Naciones Unidas en VIH y SIDA (ONUSIDA) y la OMS recomiendan iniciar una terapia antirretroviral combinada (TARc) que contenga una "columna vertebral" de 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) junto con una "base" que consiste en ya sea un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR), un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con una dosis baja de ritonavir o un inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) en adultos infectados por el VIH.⁹

El TAR ha transformado la enfermedad y ha resultado directamente en una menor morbilidad y mortalidad por enfermedades asociadas al VIH. Sin embargo, como resultado de la terapia de combinación, los pacientes pueden tener una alta carga de pastillas que se asocian con una disminución en la adherencia al TAR. A pesar de la importancia del TAR en el manejo de la infección por VIH, las barreras a la adherencia existe, y las tasas de adherencia son menos que óptimas, que van del 60-80%. Las consecuencias clínicas de la mala adherencia al TAR están bien documentadas e incluyen supresión viral incompleta, progresión de la enfermedad y muerte, mientras que la adherencia ideal mejora la supresión viral, reduce las tasas de resistencia, aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida.¹⁰

Los profesionales de la salud, continuamente buscan la simplificación del régimen para ayudar a lograr y mantener el cumplimiento del tratamiento del VIH. Los medicamentos antirretrovirales (ARV) de combinación a dosis fijas (CDF) fusionan elementos de la columna vertebral y los medicamentos básicos en menos unidades de dosificación y ofrecen opciones de régimen simplificadas a pacientes con VIH.⁹

5.3 ABACAVIR Y LAMIVUDINA

Abacavir y Lamivudina como formulaciones separadas ha demostrado que tienen eficacia como la columna vertebral de INTR para el tratamiento de adultos infectados por VIH que no han recibido TAR. En grandes ensayos clínicos aleatorizados, los regímenes de TARc modernos que contienen estos fármacos disminuyeron los niveles plasmáticos de carga viral del VIH a menos de 50 copias / ml después de 48 semanas de tratamiento en aproximadamente el 70% de los pacientes. En este mismo período, el TARc que contiene estos medicamentos conduce a un aumento promedio en el recuento de células T CD4 + de aproximadamente 200 células / mm³.¹¹

⁸ ONUSIDA. [En línea]. [Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/peru>

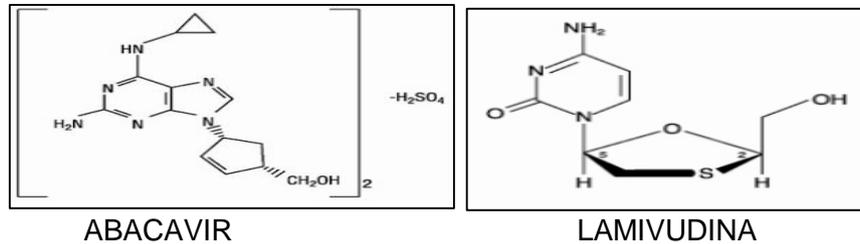
⁹ Clay et al. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. *Medicine* 94(42): 2015.

¹⁰ Scott et al. Impact of Pill Burden on Adherence, Risk of Hospitalization, and Viral Suppression in Patients with HIV Infection and AIDS Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy* 2016;36(4):385-401 doi: 10.1002/phar.1728

¹¹ Achenbach et al. Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination Antiretroviral Therapy for the Treatment of HIV. *Adv Ther.* 2010 January; 27(1): 1-16. doi:10.1007/s12325-010-0006-9.

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

ABACAVIR/LAMIVUDINA COMBINACION A DOSIS FIJA



Grupo Farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, combinaciones de antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH. Código ATC: J05AR02.

a. FARMACODINAMIA^{12,13,14}

Abacavir y Lamivudina son INTRs e inhibidores selectivos potentes de la replicación del VIH-1 y del VIH-2 (LAV2 y EHO). Abacavir y Lamivudina se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfato (TP), que son el grupo activo. Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de Abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de Abacavir y Lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con Lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: didanosina, nevirapina y zidovudina). La actividad antiviral de Abacavir en cultivo celular no se vio antagonizada cuando se combinó con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs) didanosina, emtricitabina, estavudina, tenofovir o zidovudina, el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

FARMACOCINÉTICA^{15,16,17}

Los comprimidos de combinación a dosis fija de Abacavir/Lamivudina (CDF) han mostrado ser bioequivalentes a Lamivudina y Abacavir administrados por separado. Esto se demostró en un ensayo de bioequivalencia, de dosis única, cruzado de 3 vías, de la CDF en ayunas, en comparación con la administración de dos comprimidos de Abacavir 300 mg, más dos comprimidos de Lamivudina 150 mg (en ayunas), y en comparación con CDF administrado con una comida rica en grasas, en voluntarios sanos (n=30). En el estado de ayuno, no hubo

¹² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de KIVEXA® (Abacavir/lamivudina) [En línea]. Fecha de consulta Agosto 2018. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

¹³ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de KIVEXA® (Abacavir/lamivudina) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

¹⁴ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de EPZICOM® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

¹⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de KIVEXA® (Abacavir/lamivudina) [En línea]. Fecha de consulta Agosto 2018. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

¹⁶ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de KIVEXA® (Abacavir/lamivudina) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

¹⁷ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de EPZICOM® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.



diferencias significativas entre los distintos componentes en cuanto a la cantidad absorbida medida como el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas-tiempo (AUC) y el pico de concentración máxima (C_{max}). Se ha observado que el efecto de los alimentos no es clínicamente significativo tras la administración de CDF en el estado de ayuno y con alimentos. Estos resultados indican que CDF puede tomarse con o sin alimentos. Las propiedades farmacocinéticas de Lamivudina y Abacavir están descritas a continuación.

Absorción

Abacavir y Lamivudina se absorben bien y rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de Abacavir y Lamivudina por vía oral en adultos es de, aproximadamente, el 83% y del 80 – 85% respectivamente. El tiempo medio hasta las concentraciones séricas máximas (t_{max}) es de aproximadamente 1,5 horas y 1 hora para Abacavir y Lamivudina respectivamente. Tras una dosis única de 600 mg de Abacavir, la C_{max} media (CV) es 4,26 µg/ml (28%) y el AUC_∞ medio (CV) es 11,95 µg.h/ml (21%). Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg/día de Lamivudina por vía oral, durante 7 días, la C_{max} media (CV) en estado de equilibrio es 2,04 µg/ml (26%) y el AUC medio (CV) es 8,87 µg.h/ml (21%).

Distribución

Los ensayos realizados con Abacavir y Lamivudina administrados por vía intravenosa mostraron que el volumen aparente medio de distribución es 0,8 y 1,3 l/kg, respectivamente. Los estudios in vitro de unión a proteínas plasmáticas indican que Abacavir se une sólo en una proporción baja a moderada (~49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra in vitro una unión a proteínas plasmáticas limitada (<36%). Esto indica una escasa probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Los datos muestran que Abacavir y Lamivudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Ensayos realizados con Abacavir muestran una relación LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI₅₀ de Abacavir de 0,08 µg/ml ó 0,26 µM cuando se administran 600 mg de Abacavir dos veces al día. Las relaciones medias de concentración en LCR/concentración sérica de Lamivudina a las 2 - 4 horas de la administración por vía oral fueron, aproximadamente, de 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de Lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Biotransformación

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son mediante la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido que representan alrededor del 66% de la dosis excretada en la orina.

El metabolismo de Lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de Lamivudina se realiza predominantemente mediante excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas con Lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 - 10%).



Eliminación

El valor medio de la semivida de Abacavir es de, aproximadamente, 1,5 horas. Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg de Abacavir dos veces al día por vía oral, no se produce una acumulación significativa de Abacavir. La eliminación de Abacavir tiene lugar a través del metabolismo hepático con la posterior excreción de metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y el Abacavir inalterado representan un 83% de la dosis administrada de Abacavir en la orina, siendo el resto eliminado en heces.

La semivida de eliminación de Lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de Lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de Lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. No se recomienda el uso Kivexa en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Uptodate^{18,19} Abacavir se administra en una dosis de 300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día. También está disponible como parte de varias tabletas coformuladas, incluida Abacavir-Lamivudina, que es una combinación de INTR comúnmente utilizada. Antes de iniciar el tratamiento con Abacavir, todos los pacientes deben someterse a un cribado de HLAB * 5701. Abacavir está contraindicado en personas que dan positivo para HLA-B * 5701, ya que tienen un alto riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a Abacavir.

Aunque Abacavir-Lamivudina se considera una combinación de INTI de primera línea, existen preocupaciones sobre su uso en pacientes con altas cargas virales y en aquellos con ciertas comorbilidades.

Existen datos contradictorios sobre la eficacia de Abacavir-Lamivudina en pacientes con VIH con altos niveles de ARN cuando Dolutegravir no es el tercer agente. Los datos de ensayos clínicos indican que los pacientes que reciben una combinación de nucleósidos de Abacavir-Lamivudina es menos probable que logre supresión en comparación con aquellos que reciben tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina cuando el tercer fármaco es efavirenz o atazanavir potenciado con ritonavir. Hay datos limitados con el uso de otros terceros agentes en combinación con Abacavir-Lamivudina.

Enfermedad cardíaca: en general, se debe evitar el uso de Abacavir en personas con enfermedad de la arteria coronaria (EAC), así como en aquellas con múltiples factores de riesgo para EAC. Aunque no hay consenso sobre si existe una asociación causal entre Abacavir y el riesgo de infarto de miocardio, los datos sugieren que Abacavir puede asociarse con un mayor riesgo de hiperlipidemia y eventos cardiovasculares. Además, en un ensayo, se observaron cambios más favorables en los niveles de colesterol total y LDL entre los pacientes que cambiaron de una combinación de Abacavir-Lamivudina a tenofovir-emtricitabina. Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación o solo una asociación débil entre Abacavir y el riesgo de infarto de miocardio.

¹⁸ Courtney V. Fletcher, John G Bartlett, Jennifer Mitty. UpToDate® Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. [En línea]. Fecha de actualización: junio 2018. [Internet]. [Fecha de consulta: setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁹ Paul E. Sax; Martin S. Hirsch, UpToDate® Selecting antiretroviral regimens for the treatment-naïve HIV-infected patient. [En línea]. Fecha de actualización: Agosto 2018. [Internet]. [Fecha de consulta: setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

OMS (2016)

La Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁰ en las *"Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de Salud Pública"* publicado en el 2016 recomienda los regímenes de primera línea preferidos y alternativos en adultos, adolescentes y niños:

Table 4.1. First-line ART regimens for adults, pregnant or breastfeeding women, adolescents and children

First-line ART	Preferred first-line regimens	Alternative first-line regimens ^{a,b}
Adults	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^c TDF + 3TC (or FTC) + EFV ₄₀₀ ^{c,e} TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Pregnant or breastfeeding women	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + DTG ^{c,d} TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + EFV ₄₀₀ ^{c,d,e} TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + NVP
Children 3 years to less than 10 years	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)
Children less than 3 years	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	ABC (or AZT) + 3TC + NVP

^a For adults and adolescents, d4T should be discontinued as an option in first-line treatment.
^b ABC or boosted protease inhibitors (ATV/r, DRV/r, LPV/r) can be used in special circumstances.
^c Safety and efficacy data on the use of DTG and EFV₄₀₀ in pregnant women, people with HIV/TB coinfection and adolescents younger than 12 years of age are not yet available.
^d Conditional recommendation, moderate-quality evidence.
^e EFV at lower dose (400 mg/day).
 3TC lamivudine, ABC abacavir, AZT zidovudine, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NVP nevirapine, r ritonavir, TDF tenofovir.

Como se observa en el cuadro superior, la OMS recomienda Abacavir + Lamividuna (2 INTR) como componentes del régimen del tratamiento antirretroviral de primera línea (preferido y alternativo) solo en niños y adolescentes.

Asimismo, en las consideraciones para simplificar y armonizar el tratamiento antirretroviral en adolescentes y niños sin antecedentes de fracaso al tratamiento con ningún régimen, señala que si un régimen contiene Abacavir, una ventaja para el paciente sería la posibilidad de utilizar la combinación a dosis fija (si también se usa el efavirenz).

Régimen que contenga:	Orientación	Ventajas para el paciente	Ventajas programáticas
ABC	No es necesario un cambio, pero se puede pensar en cambiar a TDF, especialmente en adolescentes de peso > 35 kg	<ul style="list-style-type: none"> Posibilidad de utilizar CDF (si también se usa el EFV) 	<ul style="list-style-type: none"> Armonización con los regímenes para adultos

²⁰ World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach, 2016.



ESTADOS UNIDOS (2018)

El Department of Health and Human Services of United States en la *"Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents living with VIH"* (2018)²¹ indica que el tratamiento antirretroviral para un paciente sin tratamiento previo (naïve) consiste generalmente en dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) en combinación con un tercer fármaco antirretroviral activo de uno de las tres clases de fármacos: un inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI), un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) o un inhibidor de la proteasa (IP) con un potenciador farmacocinético (cobicistat o ritonavir).

Recommended Initial Regimens for Most People with HIV
Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.
INSTI + 2 NRTIs: <ul style="list-style-type: none"> • DTG/ABC/3TC* (AI)—if HLA-B*5701 negative • DTG + tenofovir²/FTC* (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC) • EVG/c/tenofovir²/FTC (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC) • RAL³ + tenofovir²/FTC* (AI for TDF/FTC, All for TAF/FTC)
Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations
These regimens are effective and tolerable, but have some disadvantages when compared with the regimens listed above, or have less supporting data from randomized clinical trials. However, in certain clinical situations, one of these regimens may be preferred (see Table Z for examples).
Boosted PI + 2 NRTIs: (In general, boosted DRV is preferred over boosted ATV) <ul style="list-style-type: none"> • (DRV/c or DRV/r) + tenofovir²/FTC* (AI for DRV/r and All for DRV/c) • (ATV/c or ATV/r) + tenofovir²/FTC* (BI) • (DRV/c or DRV/r) + ABC/3TC* —if HLA-B*5701–negative (BII) • (ATV/c or ATV/r) + ABC/3TC* —if HLA-B*5701–negative and HIV RNA <100,000 copies/mL (CI for ATV/r and CIII for ATV/c)
NNRTI + 2 NRTIs: <ul style="list-style-type: none"> • EFV + tenofovir²/FTC* (BI for EFV/TDF/FTC and BII for EFV + TAF/FTC) • RPV/tenofovir²/FTC* (BI)—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 >200 cells/mm³
INSTI + 2 NRTIs: <ul style="list-style-type: none"> • RAL³ + ABC/3TC* (CII)—if HLA-B*5701–negative and HIV RNA < 100,000 copies/mL
Regimens to Consider when ABC, TAF, and TDF Cannot be Used:⁴ <ul style="list-style-type: none"> • DRV/r + RAL (BID) (CI)—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 >200 cells/mm³ • LPV/r + 3TC* (BID)* (CI)
¹ 3TC may be substituted for FTC, or vice versa, if a non–fixed-dose NRTI combination is desired. ² TAF and TDF are two forms of tenofovir approved by the FDA. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs. ³ RAL can be given as 400 mg BID or 1200 mg (two 600-mg tablets) once daily. ⁴ Several other NRTI-limiting treatment strategies are under investigation. See the section titled Selected Strategies That Are Under Evaluation and Not Yet Recommended below for discussion regarding these regimens. ⁵ LPV/r plus 3TC is the only boosted PI plus 3TC regimen with published 48-week data in a randomized controlled trial in ART-naïve patients. Limitations of LPV/r plus 3TC include twice-daily dosing, high pill burden, and greater rates of gastrointestinal side effects than other PIs.

Note: The following are available as coformulated drugs: ABC/3TC, ATV/c, DRV/c, DTG/ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, LPV/r, RPV/TAF/FTC, RPV/TDF/FTC, TAF/FTC, and TDF/FTC.

Key to Acronyms: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART = antiretroviral therapy; ATV = atazanavir; ATV/c = atazanavir/cobicistat; ATV/r = atazanavir/ritonavir; BID = twice daily; CD4 = CD4 T lymphocyte; DRV = darunavir; DRV/c = darunavir/cobicistat; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; FDA = Food and Drug Administration; FTC = emtricitabine; HLA = human leukocyte antigen; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = lopinavir/ritonavir; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

²¹ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> . Accessed [Agosto 2018]

EUROPA (2018)

La **European AIDS Clinical Society (EACS)**, en la "**Guideline for the treatment of adult HIV-positive persons**" (2017)²² publicado en el 2018, recomienda los siguientes regímenes combinados:

- Regímenes recomendados
 - Abacavir/lamivudine/dolutegravir
 - tenofovir alafenamida (TAF) or tenofovir disoproxil fumarato (TDF) /emtricitabina más dolutegravir
 - TAF o TDF/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat
 - TAF o TDF/emtricitabina más raltegravir
 - TAF o TDF/emtricitabina/rilpivirina
 - TAF o TDF/emtricitabina plus darunavir/cobicistat o ritonavir
- Regímenes alternativos usados cuando los regímenes no son factibles o no disponibles
 - Abacavir/Lamivudina más raltegravir
 - Abacavir/Lamivudina más efavirenz
 - TDF/emtricitabina/efavirenz
 - TAF o TDF/emtricitabina más atazanavir/cobicistat o ritonavir
 - Abacavir/Lamivudina más atazanavir/cobicistat o ritonavir
 - Abacavir/Lamivudina más darunavir/cobicistat o ritonavir
 - raltegravir más darunavir/cobicistat o ritonavir

REINO UNIDO (2016)

La **British HIV Association**, en la "**Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)**"²³, recomienda iniciar el esquema de tratamiento de pacientes naïve con dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) más uno de los siguientes agentes: un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r), un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) o un inhibidor de la integrasa. (BHIVA Grado 1A)

Opciones de INTR

- Agentes preferidos: tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina o tenofovir alafenamida más emtricitabina (BHIVA Grado 1A).
- Agentes alternativos: Abacavir más Lamivudina (BHIVA Grado 2A)
 - use solo Abacavir en pacientes negativos para HLA-B * 57: 01
 - usar con precaución en pacientes con carga viral basal <100.000 copias / ml, a menos que se use en combinación con dolutegravir, en cuyo caso cualquier carga viral aceptable

Terceros agentes

- Opciones preferidas (BHIVA Grado 1A)
 - atazanavir / ritonavir
 - darunavir / ritonavir
 - dolutegravir
 - elvitegravir / cobicistat
 - ❖ solo use la combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil fumarato / emtricitabina / elvitegravir / cobicistat en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 70 ml / minuto.

²² European AIDS Clinical Society (EACS) Guideline Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. HIV Medicine (2018), 19, 309—315.

²³ British HIV Association. Guidelines for the Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). HIV Medicine (2014), 15 (Suppl. 1), 1—85

- ❖ solo use la combinación de dosis fija de tenofovir alafenamida / emtricitabina / elvitegravir / cobicistat en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml / minuto
 - raltegravir
 - rilpivirina (solo se usa si la carga viral inicial es $<100,000$ copias / mL)
- Opción alternativa de efavirenz (BHIVA Grado 1A)

	Preferred	Alternative
NRTI backbone	Tenofovir-DF and emtricitabine Tenofovir-AF and emtricitabine	Abacavir and lamivudine ^{a,b}
Third agent (alphabetical order)	Atazanavir/r Darunavir/r Dolutegravir Elvitegravir/c ^c Raltegravir Rilpivirine ^d	Efavirenz
/r: boosted with ritonavir; /c: boosted with cobicistat		
^a Abacavir is contraindicated if an individual is HLA-B*57:01 positive		
^b Use recommended only if baseline viral load is $\leq 100,000$ copies/mL except when initiated in combination with dolutegravir in which case abacavir/lamivudine can be used at any baseline viral load.		

b. DOCUMENTOS TÉCNICOS

MINSA (2018)

La Norma Técnica de Salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) de Perú (2018)²⁴, establece la recomendación de Abacavir Lamivudina (CDF) dentro de los esquemas de segunda línea, como se observa en el cuadro adjunto.

Esquemas de segunda línea y otros esquemas	Dosificación	Consideraciones
Basados en Abacavir (ABC)		
Abacavir 600 mg (ABC)/ Lamivudina 300 mg (3TC)+ Efavirenz 600 mg (EFV)	1 tableta de ABC/3TC (DFC) cada 24 horas + 1 tableta de EFV al acostarse.	Solamente en pacientes con CV < 100 000
Abacavir 300 mg (ABC) + Lamivudina 150 mg (3TC)+ Efavirenz 600 mg (EFV)	1 tableta de ABC cada 12 horas + 1 tableta de 3TC cada 12 horas + 1 tableta de EFV cada 24 horas al acostarse.	copias/mL, con examen de HLA B*5701 negativo.
Abacavir 600 mg (ABC)/ Lamivudina 300 mg (3TC) + Dolutegravir 50 mg (DTG)	1 tableta de ABC/3TC cada 24 horas + 1 tableta de DTG cada 24 horas.	Se utilizará este esquema en los casos de contraindicación de uso de Efavirenz, o el desarrollo de eventos adversos severos al mismo.
Abacavir 300 mg (ABC) + Lamivudina 150 mg (3TC) + Dolutegravir 50 mg (DTG)	1 tableta de ABC + 1 tableta de 3TC cada 12 horas + 1 tableta de DTG cada 24 horas.	Solamente en pacientes con examen de HLA B*5701 negativo, independientemente de la carga viral.

²⁴Norma Técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) de Perú. Dirección General Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Resolución Jefatural N° 650-2013-5/INEN. NTS N° 097- MINSA 2018 DGIESP - V.03. [Accesado en setiembre 2018].



Asimismo, recomiendan lo siguiente: que cuando se considere el uso de Abacavir, se debe contar previamente con un resultado de la prueba de HLA *5701 negativo, la cual se solicita al Instituto Nacional de Salud (INS). A pesar de un resultado negativo, es preciso informar al paciente la posible aparición de una reacción de hipersensibilidad al Abacavir, que en promedio aparece a los nueve días de la exposición al medicamento y se caracteriza por la presencia de fiebre, exantema, náuseas, vómitos, mialgias, diarreas, dolor abdominal y, si no es reconocido a tiempo, puede evolucionar al shock, distrés respiratorio y eventualmente la muerte; por lo que, debe indicarse al paciente la necesidad de acudir rápidamente al establecimiento de salud para su suspensión. En pacientes con reacción previa de hipersensibilidad a Abacavir, este no debe volver a usarse por el riesgo de reacciones potencialmente fatales.

Abacavir puede usarse como esquema de primera línea en pacientes con carga viral > 100,000 copias/ml, solamente cuando esté asociado a Dolutegravir como parte del esquema, previa autorización del Comité de Expertos en Atención Integral del Adulto con VIH/SIDA, o quien haga sus veces.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron meta-análisis y revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta clínica.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

Se encontraron 03 Ensayos Clínicos Controlados que responden a la pregunta clínica.

Moyle et al. (2005)²⁵ (Estudio CNA30021) En este estudio multicéntrico, doble-ciego, controlado se compara la administración de ABC 600 mg una vez al día vs ABC 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de Lamivudina una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día, en pacientes adultos infectados por el VIH no tratados previamente. Estos fueron principalmente pacientes infectados por el VIH asintomáticos.

Se seleccionaron 770 pacientes > 18 años, con infección documentada por el VIH que no han recibido con anterioridad ningún tratamiento antirretroviral. Niveles de ARN VIH-1 o carga viral (CV) > 400 copias/ml y CD4 > 50 células/mm³

Medidas de resultados

La variable principal de valoración fue la proporción de pacientes que conseguían niveles de ARN VIH-1 en plasma < 50 copias/ml a las 48 semanas. El análisis de esta variable principal se basó en el análisis por intención de tratar (ITT). Se evaluó la no inferioridad del tratamiento de ABC una vez al día frente a ABC dos veces al día (valor delta -12%).

Resultados

Se observó un éxito clínico similar en ambos regímenes (punto estimado para la diferencia de tratamiento: -1,7; 95% IC -8,4; 4,9). De estos resultados, se puede concluir con un 95% de confianza, que la diferencia real no es mayor de un 8,4% a favor del régimen de dos veces al día. Esta diferencia potencial es suficientemente pequeña para concluir la no-inferioridad del régimen de Abacavir una vez al día respecto al régimen de Abacavir dos veces al día.

²⁵ Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38:417-425.

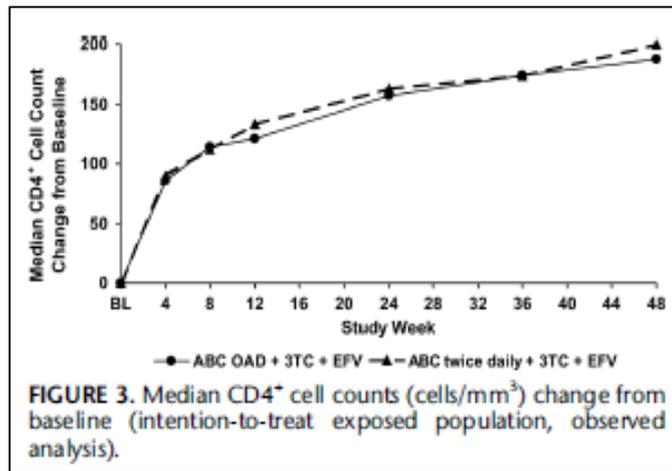
Resultados de eficacia en la semana 48 en CNA30021 por ARN VIH-1 basal (ITTe, TLOVR, sujetos no tratados previamente con antirretrovirales).

TABLE 2. Statistical Evaluation of Noninferiority of Virologic Response at Week 48 Based on Plasma HIV-1 RNA <50 Copies/mL Using the TLOVR Algorithm (ITT, Exposed Population CNA30021)

Strata	ABC OAD (N = 384) n (%)	ABC Twice Daily (N = 380) n (%)	Point Estimate (%)	95% CI
Stratified			-1.7	-8.4, 4.9
≤100,000 copies/mL	141/217 (65%)	145/217 (67%)		
>100,000 copies/mL	112/167 (67%)	116/169 (69%)		
Unstratified			-1.7	-8.4, 4.9
Total	253/384 (66%)	261/386 (68%)		

La mediana del recuento de células CD4 + cambia desde el inicio hasta la semana 48. El aumento medio del recuento de células CD4 + fue similar en la semana 48 en el grupo ABC una vez al día (188 células/ml) y en el grupo ABC dos veces al día (200 células / ml). La respuesta inmunológica fue similar en pacientes que tenían niveles basales de ARN del VIH-1 ≥100.000 copias/ml versus <100,000 copias/mL.

Resultados de eficacia en la semana 48 en CNA30021 por CD4+.



La incidencia total de fracaso virológico (carga viral < 50 copias/ml) fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento de una vez y dos veces al día (10% y 8% respectivamente). En el pequeño tamaño de muestra utilizado para los análisis genotípicos, hubo una tendencia hacia mayor grado de mutaciones asociadas a INTR en el régimen de Abacavir una vez al día frente a dos veces al día. Debido a los limitados datos obtenidos de este ensayo, no se pueden extraer conclusiones firmes.

Sosa (2005)²⁶ (Estudio ESS30008, SEAL) Estudio de fase III, abierto, randomizado y multicéntrico que compara eficacia y seguridad de ABC/3TC en una combinación a dosis fija (CDF) administrado una vez al día versus ABC y 3TC administrados dos veces al día, en combinación con un fármaco IP ó INNTR en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con anterioridad.

²⁶ Sosa N, Hill-Zabala C, Dejesus E, et al. Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL). J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 40:422–427. [PubMed: 16280696]



Se incluyeron 260 pacientes con infección por el VIH-1, >18 años, tratados en un régimen anterior inicial (> 6 meses) con ABC 300 mg dos veces al día + 3TC 150 mg dos veces al día, en combinación con un IP o un INNTR con niveles de ARN VIH-1 < 400 copias/ml y CD4 ≥ 50 células/mm³

Los pacientes fueron randomizados 1:1 a continuar tomando los componentes separados de ABC y 3TC dos veces al día o cambiar a la combinación a dosis fija de ABC/3TC una vez al día con un IP o INNTR.

Medidas de resultados:

El objetivo primario es establecer si ABC/3TC administrado una vez al día es no inferior a la administración por separado, basado en la proporción de pacientes respondedores, sin fallo virológico, a la semana 48 (valor delta -12%). El fallo virológico fue definido como un nivel confirmado de ARN del VIH-1 en plasma ≥ 1265 copias/mL.

Los objetivos secundarios incluyeron la proporción de sujetos con niveles de ARN del VIH-1, <400 y <50 copias / mL, cambio en el recuento de células CD4 + desde el basal, tiempo hasta la progresión de la enfermedad clínica o muerte, adherencia a la medicación y desarrollo de resistencia genotípica a falla virológica.

Resultados

- La proporción de pacientes respondedores (sin fallo virológico) a la semana 48 fue 95% en el grupo ABC/3TC (CDF) y 93% para el grupo tratado con ABC + 3TC (separado). La diferencia estimada fue 1.5; IC90% (-3.4 - 6.4).
- La proporción de pacientes con niveles de ARN VIH-1 < 50 copias/ml fue del 81% en el grupo ABC/3TC CDF versus 82% en el grupo tratado con ABC + 3TC separado.
- Los resultados indicaron que el grupo tratado con ABC/3TC en combinación a dosis fijas fue asociado con un similar resultado virológico (no-inferior) comparado con el grupo tratado con ABC más 3TC.
- La adherencia a las 48 semanas del estudio fue 93% en ambos grupos de tratamiento. Un 39% de pacientes en el grupo de ABC/3TC (CDF), alcanzó ≥ 95% de adherencia, comparado con el 31% de pacientes en el grupo de ABC + 3TC (separado)

LaMarca et al. (2006)²⁷ (Estudio CAL30001)

Estudio de fase III, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, internacional y multicéntrico, diseñado para evaluar el tratamiento con dosis fijas de Abacavir/Lamivudina (ABC/3TC) 600/300 mg frente a ABC 300 mg dos veces al día y 3TC 300 mg una vez al día, en combinación con tenofovir (TDF) una vez al día y un nuevo Inhibidor de proteasa (IP) o INNTR durante 48 semanas en adultos infectados por el VIH-1 tratados con anterioridad.

Se incluyeron 186 pacientes con infección por el VIH-1, >18 años, tratados previamente pero nunca con TDF, actualmente en tratamiento con 3 INTR, o 2 INTR + 1 IP o 2 INTR + 1 INNTR durante al menos 3 meses, con < 3 mutaciones asociadas a INTR ó ≥ 3 mutaciones de análogos de timidina. Carga viral (CV) (ARN VIH-1) > 1000 copias/ml y CD4 > 50 células/mm³.

²⁷ Lamarca A, Clumeck N, Plettenber A et al. Efficacy and safety of a once-daily fixed-dose combination of abacavir/lamivudine compared with abacavir twice daily and lamivudine once daily as separate entities in antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41:598-606.



Medidas de resultados

Se evaluó la no inferioridad del tratamiento combinado a dosis fijas basado en la reducción de la carga viral, medida como el área bajo la curva promedio menos el basal (AAUCMB)(log₁₀ copias/mL) a la semana 24. El margen de no inferioridad fue definido como 0,4 log₁₀ copias/ml.

Resultados

- Los resultados indican que el grupo tratado con la CDF de ABC/3TC no fue inferior al grupo tratado con ABC + 3TC separadas, basado en las reducciones similares de la CV, medida como el área bajo la curva medio menos el basal (AAUCMB): -1,65 log₁₀ copias/ml versus -1,83 log₁₀ copias/ml, respectivamente, IC 95% (-0,13 - 0,38). El límite de confianza del 95% se encuentra por debajo del margen de no inferioridad predefinido (0,4 log₁₀ copias / ml).
- La proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml (50% versus 47%) y CV<400 copias/mL (54% frente a 57%) fueron similares en ambos grupos (diferencia no estadísticamente significativa).
- La incidencia total de fallo virológico fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento: 16% (ABC una vez al día) vs 18% (ABC dos veces al día).
- Adherencia: Los sujetos que fueron al menos 95% adherentes a la porción del régimen ABC y 3TC fueron:
59% con la CDF ABC/3TC vs. 53% con ABC + 3TC separados, según el cumplimiento promedio durante las primeras 48 semanas (P = 0,417) y 67% vs. 53%, respectivamente basado en el análisis LTORT (P = 0,104). Sin embargo, estas diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CLÍNICOS

Moyle et al. (2005)²⁸ (Estudio CNA30021)

Efectos adversos tales como náuseas, vértigos, insomnio y diarrea fueron similares en ambos grupos. Los pacientes tratados con ABC dos veces al día presentaron más fatiga (15% versus 20%); sin embargo, reacciones de hipersensibilidad a Abacavir (9% versus 7%, diferencia no estadísticamente significativa, p=0,28), reacciones severas (grado 3 o 4) de hipersensibilidad (5% versus 2%, diferencia estadísticamente significativa, p<0,02) y diarrea severa (2% versus 0%, diferencia estadísticamente significativa, p<0,02), fueron más frecuentes en el grupo tratado con ABC una vez al día.

Sosa (2005)²⁹

En este estudio los efectos adversos de grado 2-4 en pacientes en tratamiento con ABC/3TC (CDF) fueron similares al grupo tratado con ABC + 3TC (separado). Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza, infección respiratoria, nasofaringitis, sinusitis y náuseas, diarrea y depresión. Ninguna reacción de hipersensibilidad apareció en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

²⁸ Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38:417-425.

²⁹ Sosa N, Hill-Zabala C, Dejesus E, et al. Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL). J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 40:422-427. [PubMed: 16280696]

LaMarca (2006)³⁰

En este estudio, las incidencias de eventos adversos (EA) relacionadas con los fármacos por sistema corporal fueron generalmente comparables entre los grupos de tratamiento (grupo CDF de ABC/3TC, 48%, grupo ABC +3TC, 46%). Los eventos adversos graves se informaron en el 16% (CDF ABC/3TC) y el 9% (ABC +3TC) de los sujetos durante el estudio; ninguno de los EA graves informados fueron fatales. Esta diferencia se debió principalmente a los reportes de reacciones de hipersensibilidad que fue mayor en el grupo tratado con CDF ABC/3TC (9% versus 4%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

TABLE 5. Most Common ($\geq 5\%$ Incidence in Any Treatment Group) Drug-Related AEs and Grades 3/4 Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities During the 48-Week Treatment Period (Safety Population)

	FDC (n = 93)	SE (n = 89)
Subjects with any drug-related AE, n (%)	45 (48)	41 (46)
Nausea	11 (12)	13 (15)
Diarrhea	10 (11)	8 (9)
Drug hypersensitivity*	8 (9)	4 (4)
Dizziness	3 (3)	5 (6)
Fatigue	6 (6)	2 (2)
Vomiting	5 (5)	2 (2)
Headache	1 (1)	5 (6)
Clinical chemistry		
All parameters	23 (25)	19 (21)
ALT	2 (2)	2 (2)
Amylase	1 (1)	0
Bilirubin	1 (1)	1 (1)
Cholesterol	4 (4)	5 (6)
Creatine phosphokinase	10 (11)	8 (9)
Glucose	1 (1)	0
Potassium	0	1 (1)
Triglycerides	5 (5)	6 (7)
Hematology†		
All parameters	4 (4)	3 (3)
Neutrophils absolute	1 (1)	1 (1)
Platelets	3 (3)	2 (2)
White blood cells	1 (1)	0

*Diagnosed as ABC hypersensitivity reaction.
†No subject in the 2 treatment groups experienced grade 3 or 4 hemoglobin abnormalities.

Cohen CJ. (2008)³¹ (Estudio ALOHA)

Estudio de Fase IIIB, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y multicéntrico para evaluar la seguridad y tolerabilidad a corto plazo (12 semanas) de una combinación de Abacavir-Lamivudina administrada una vez al día versus una dosis dos veces al día de los componentes separados, ambos con terapia antirretroviral de base.

Se seleccionaron seiscientos ochenta pacientes ≥ 18 años con VIH tipo 1, ARN mayor de 1000 copias/ml al inicio del estudio, naïve al tratamiento antirretroviral. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente de forma 2: 1 para recibir Abacavir 600 mg-Lamivudina 300 mg una vez / día o Abacavir 300 mg dos veces / día y Lamivudina 150 mg dos veces / día. Los sujetos

³⁰ Lamarca A, Clumeck N, Plettenber A et al. Efficacy and safety of a once-daily fixed-dose combination of abacavir/lamivudina compared with abacavir twice daily and lamivudine once daily as separate entities in antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:598-606.

³¹ Cohen CJ, Kubota M, Brachman PS, et al. Short-term safety and tolerability of a once-daily fixed-dose abacavir-lamivudine combination versus twice-daily dosing of abacavir and lamivudine as separate components: findings from the ALOHA study. *Pharmacotherapy*. 2008; 28:314–322. [PubMed: 18294111]

se estratificaron según la elección del tercer o cuarto medicamento antirretroviral (inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa [INTR], inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa INNTR o inhibidor de la proteasa [IP]), asignados antes de la aleatorización.

Medida de los resultados:

La variable principal fue la ocurrencia de eventos adversos grado 2-4 y eventos adversos serios dentro de las 12 semanas. Las variables secundarias fueron las medidas en los niveles de RNA del VIH-1 en el basal y en la semana 4,8 y 12, el conteo de las células CD4+ en el basal y en la semana 8 y 12 y la satisfacción del paciente.

Resultados

- En general ambos regímenes fueron bien tolerados sobre las 12 semanas de seguimiento. Los eventos adversos más comunes fueron hipersensibilidad y rash al medicamento (ver siguiente tabla). Hubo tres muertes en cada uno de los grupos de una vez al día y dos veces al día. Solo una muerte en el grupo de dos veces al día se consideró relacionada con el medicamento en investigación (se sospecha una nueva reacción de hipersensibilidad a Abacavir).

Table 4. Most Common Grades 2–4 Adverse Events and Serious Adverse Events That Occurred in at Least 2% of the Study Patients

Adverse Events	No. (%) of Patients	
	Once-Daily Abacavir-Lamivudine Combination (n=455)	Twice-Daily Abacavir + Lamivudine (n=225)
All grades 2–4^a		
Drug		
hypersensitivity	20 (4)	15 (7) ^b
Rash	19 (4)	12 (5)
Nausea	11 (2)	6 (3)
Diarrhea	11 (2)	3 (1)
Dizziness	11 (2)	4 (2)
Headache	10 (2)	3 (1)
Insomnia	9 (2)	3 (1)
Depression	9 (2)	3 (1)
All serious		
Drug		
hypersensitivity	21 (5) ^c	16 (7)

^aGrades 2–4 indicate moderate-to-life-threatening intensity.

^bOne suspected abacavir hypersensitivity event was considered to be grade 1 and is not included in this table.

^cOne event was diagnosed as trimethoprim-sulfamethoxazole allergy; all other events were suspected hypersensitivity to abacavir.

- Los grupos de tratamiento parecen ser similares respecto a la respuesta virológica e inmunológica.
- La mediana de adherencia al producto en investigación durante 12 semanas fue similar en todos los grupos de estudio: 94.3% en el grupo de una vez al día, 92.9% en el grupo de dos veces al día. En ambos grupos, las puntuaciones medias de todos los ítems del *Cuestionario de Satisfacción del Tratamiento VIH (HIVTSQ)* excedieron 5.0 en una escala de calificación de 0-6. Los puntajes medios de satisfacción del paciente también fueron similares entre los grupos: 91.7 en el grupo de una vez al día, 88.7 en el grupo de dos veces al día.

Maitland (2008)³² Un estudio aleatorizado, abierto de 8 semanas de duración cuyo objetivo principal fue evaluar el impacto en la adherencia [por el monitoreo de la tapa del *Sistema de Monitoreo de Eventos de Medicamentos (MEMS)*] de cambiar de Abacavir (ABC) y Lamivudina (3TC) dos veces al día a la formulación de dosis fija (CDF) ABC / 3TC (FDC) una vez al día.

94 pacientes con carga viral < 50copias/mL ARN VIH-1 fueron dosificados. Los pacientes elegibles fueron aleatorizados (utilizando sobres opacos mezclados en una proporción de 1: 1) al inicio para cambiar inmediatamente a la tableta de combinación de dosis fija de ABC y 3TC una vez al día (brazo 1) o para permanecer en ABC y 3TC dos veces al día hasta la semana 4 antes de cambiar a la tableta de combinación de dosis fija de los dos agentes para las últimas 4 semanas del estudio (brazo 2). Todos los demás agentes antirretrovirales en el régimen del paciente se dosificaron desde o antes del cribado.

Resultados

- Se observaron mejoras significativas en el cumplimiento de las tres variables de adherencia en la semana 4 en el brazo 1 (combinación de dosis fija ABC y 3TC una vez al día) en comparación con el brazo 2 (ABC y 3TC dos veces al día). Los valores de adherencia en la semana 8 (todos los pacientes que tomaron la combinación de dosis fija ABC y 3TC una vez al día) fueron similares a los resultados de la semana 4 para el brazo 1.

Table 2 Results of medication event monitoring system (MEMS) cap monitoring

	Week 4 Mean (range)		Arm 1 vs arm 2 (P)	Week 8
	Arm 1 (n= 47)	Arm 2 (n= 47)		Mean (range) (n= 94)
Taking compliance (TAC)	99.2% (90.7–100%)	96.6% (60.0–100%)	0.017	99.0% (77.3–100%)
Correct dosing compliance (COD)	97.1% (64.3–100%)	91.9% (33.3–100%)	0.006	97.3% (71.4–100%)
Timing compliance (TIC)	95.5% (53.8–100%)	86.3% (4.3–100%)	0.006	95.6% (42.9–100%)

- La mediana del puntaje del *Cuestionario de Satisfacción del Tratamiento VIH (HIVTSQ)* aumentó significativamente en la semana 4 en el brazo 1 en comparación con el brazo 2. Además, la mediana de las puntuaciones de HIVTSQ para todos los pacientes en la semana 8 mejoró significativamente en comparación con el valor inicial. No se observaron cambios significativos en la puntuación de *Ansiedad y Depresión en el Hospital (HAD)* entre los dos brazos de tratamiento en la semana 4. Tampoco se observó ninguna diferencia entre todos los pacientes en la semana 8 y el valor inicial.

- Todos los pacientes mantuvieron una carga viral de 50 copias / ml durante el ensayo y no se observaron cambios significativos en el recuento o porcentaje de células CD4 absolutas entre los dos brazos de tratamiento en la semana 4 o entre todos los pacientes en la semana 8 y el valor inicial. Dos pacientes en la semana 8 pidieron regresar a tomar ABC y 3TC dos veces al día, debido a la aparente intolerancia (náuseas y dolores de cabeza) a la combinación de dosis fija ABC y 3TC. Se informó un evento adverso grave (hospitalización por émbolo pulmonar, clasificado como no relacionado con los medicamentos del estudio) durante el estudio.

El estudio fue financiado por GlaxoSmith Kline.

³² Maitland, D., Jackson, A. et al. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. *HIV Medicine* (2008), 9, 667–672. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00618.x



b. CONTRAINDICACIONES^{33,34,35}

ABC/3TC en combinación, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de sus excipientes.

c. PRECAUCIONES^{36,37,38}

Reacciones de hipersensibilidad:

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas por fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican implicación multiorgánica. Se han observado RHS con Abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en algunos casos han sido mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

El riesgo de que ocurran RHS con Abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, las RHS con Abacavir se notificaron con menor frecuencia en pacientes que no eran portadores de este alelo.

Por tanto, se debe seguir lo siguiente:

- Se debe documentar el estatus del HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.
- ABC/3TC en CDF nunca se debe iniciar en pacientes con HLA-B*5701 positivo, ni en pacientes con HLA-B*5701 negativo que hayan tenido sospecha de RHS a Abacavir en tratamientos previos con medicamentos que contenían Abacavir.
- ABC/3TC en CDF se debe interrumpir inmediatamente, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701 si se sospecha de RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con ABC/3TC en CDF tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pueda ser potencialmente mortal.
- Tras la interrupción del tratamiento con ABC/3TC en CDF por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con ABC/3TC en CDF ni con ningún otro medicamento que contenga Abacavir.
- Si se reinicia el tratamiento con medicamentos que contengan Abacavir tras una sospecha de RHS a Abacavir puede ocasionar una reaparición de los síntomas en horas. Esta recurrencia es normalmente más grave que la inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal y ocasionar la muerte.
- Con el fin de evitar un reinicio del tratamiento con Abacavir, a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RHS a Abacavir se les debe indicar que se deshagan de los comprimidos de ABC/3TC en CDF que les queden.

Descripción clínica de la RHS a Abacavir

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia pos-comercialización. Los síntomas normalmente aparecen en las primeras seis semanas (la mediana de tiempo de aparición es de 11 días) desde el inicio del tratamiento con Abacavir, **aunque estas reacciones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento.**

³³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de KIVEXA® (Abacavir/lamivudina) [En línea]. Fecha de consulta Agosto 2018. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

³⁴ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de KIVEXA® (Abacavir/lamivudina) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

³⁵ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de EPZICOM® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

³⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de KIVEXA® (Abacavir/lamivudina) [En línea]. Fecha de consulta Agosto 2018. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

³⁷ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de KIVEXA® (Abacavir/lamivudina) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

³⁸ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de EPZICOM® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.



En casi todas las RHS aparecerán fiebre y/o erupción. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS se describen en detalle en la sección 4.8 (Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas) incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.**

Los síntomas relacionados con RHS empeoran al continuar el tratamiento y pueden poner en peligro la vida del paciente. Generalmente, estos síntomas se resuelven tras suspender la administración de Abacavir.

Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con Abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con Abacavir. El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

d. POBLACIONES ESPECIALES.

Insuficiencia renal: no está recomendado en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de la dosis necesario por ser una combinación a dosis fija.

Insuficiencia hepática: Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo tanto el empleo de la combinación a dosis fija de ABC/3TC no está recomendado a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) se requiere un control estrecho, incluyendo una monitorización de los niveles de Abacavir en plasma si es posible

Pacientes de edad avanzada: no se dispone de datos farmacocinéticas en pacientes mayores de 65 años. Se recomienda un cuidado especial en este grupo por cambios en la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia en niños que pesan menos de 25 kg no se ha establecido.

e. INTERACCIONES.

Las interacciones propias de ABC y 3TC. Los ensayos clínicos han demostrado que no hay interacciones significativas desde el punto de vista clínico entre ABC y 3TC.

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

DPVIH-MINSA³⁹

Según la información brindada por la Dirección de Prevención y Control del VIH-SIDA, Enfermedades de Transmisión Sexual y Hepatitis, la combinación a dosis fija de ABC/3TC sería utilizado en 7,502 pacientes adultos con infección por el VIH-1 con CV< 100000copias/mL y resultado del exámen HLA B*5701 negativo, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en quienes no se puede utilizar el tenofovir y según el informe presentado, correspondería a un

³⁹ MINSA Memorandum N° 1772-2018-DGIESP/MINSA



gasto anual de S/. 3'696,610.50, con un costo incremental de S/.355, 969.90 comparado con las alternativas del PNUME (ABC más 3TC)

Medicamento	Dosis diaria	Precio Unidad Tab S/	Cantidad Tab mes	Costo mes S/	Cantidad Tab anual	Costo año S/
ABC + 3TC	2 tab 300mg + 2 tab 150mg	0.46 + 0.15	450,120 ABC + 450,120 3TC	270,055.00	5'476,460 ABC + 5'476,460 3TC	3'340,640.60
ABC/3TC	600/300 mg	1.35	225,060	303,831.00	2'738,230	3'696,610.50

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

AGENCIAS REGULADORAS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁴⁰ y la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁴¹ consideran a la combinación a dosis fija de Abacavir y Lamivudina que está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Asimismo, indican que antes de iniciar el tratamiento con Abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

La Food and Drug Administration (FDA)⁴² considera que la combinación a dosis fija de Abacavir y Lamivudina está indicada con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1.

LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD^{43,44}

En la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2017) y la 6ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para Niños no se encuentra considerada la combinación a dosis fija (CDF) de Abacavir/Lamivudina en la concentración solicitada. Las concentraciones incluidas en esta lista, como se observa en el siguiente recuadro, son: 60 mg +30 mg y 120 mg + 60 mg.

FIXED-DOSE COMBINATIONS	
abacavir + lamivudine	Tablet (dispersible, scored): 60 mg (as sulfate) + 30 mg; 120 mg (as sulfate) + 60 mg.

⁴⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de KIVEXA® (Abacavir/lamivudina) [En línea]. Fecha de consulta Agosto 2018. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

⁴¹ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de KIVEXA® (Abacavir/lamivudina) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁴² Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de EPZICOM® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

⁴³ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017

⁴⁴ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines for children - 6th edition. 2017



XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS

1. El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sigue siendo un problema importante de salud pública a nivel mundial. En el 2017, 940,000 personas fallecieron por causas relacionadas con el VIH en todo el mundo y se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones. A finales de ese mismo año, aproximadamente 36,9 millones de personas vivían con el VIH de las cuales 21,7 millones tuvieron acceso al tratamiento antirretroviral. En el Perú, en el 2017 alrededor de 72 mil personas vivían con VIH entre adultos y niños, de las cuales 48 409 mil (67%) accedieron al tratamiento antirretroviral. Ese mismo año se produjeron 2,800 nuevas infecciones por VIH y 2,100 muertes debidas a VIH/SIDA.
2. El Tratamiento Antirretroviral (TAR) es recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un tratamiento efectivo para la prevención y progresión de la enfermedad del VIH. ONUSIDA y la OMS recomiendan iniciar una terapia antirretroviral combinada que contenga una "columna vertebral" de 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) junto con una "base" que consiste en ya sea un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR), un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con una dosis baja de ritonavir o un inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) en adultos infectados por el VIH.
3. El TAR ha transformado la enfermedad y ha logrado reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedades asociadas al VIH. Sin embargo, como resultado de la terapia de combinación, los pacientes pueden tener una alta carga de pastillas que se asocian con una disminución en la adherencia al TAR. Los medicamentos antirretrovirales (ARV) de combinación a dosis fijas (CDF) fusionan elementos de la columna vertebral y los medicamentos básicos en menos unidades de dosificación y ofrecen opciones de régimen simplificados a pacientes con VIH.
4. Abacavir y Lamivudina son inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) e inhibidores selectivos potentes de la replicación del VIH. Los comprimidos de la combinación a dosis fija (CDF) de Abacavir/Lamivudina han mostrado ser bioequivalentes a Lamivudina y Abacavir administrados por separado. Esto se demostró en un ensayo de bioequivalencia, donde no hubo diferencias significativas entre los distintos componentes en cuanto a la cantidad absorbida medida como el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas-tiempo (AUC) y el pico de concentración máxima (Cmax) en el estado de ayuno. El efecto de los alimentos, no es clínicamente significativo tras la administración de Abacavir/Lamivudina en el estado de ayuno y con alimentos. Esto indica que puede administrarse con o sin alimentos.
5. La Guía de Práctica Clínica de la OMS, recomienda Abacavir más Lamivudina (2 INTR) como componentes del régimen del tratamiento antirretroviral de primera línea (preferido y alternativo) en niños y adolescentes; así como la posibilidad de utilizar la combinación a dosis fija de Abacavir/Lamivudina si también se usa el efavirenz. La guía de la Sociedad Clínica Europea SIDA, la guía de la Asociación Británica de VIH y la guía del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos recomiendan Abacavir/Lamivudina como régimen alternativo de primera línea en pacientes adultos y adolescentes con carga viral basal <100,000 copias/ml y con resultado negativo a la prueba HLA-B*5701, a menos que se use en combinación con Dolutegravir, en cuyo caso cualquier carga viral es aceptable.
6. Se encontraron tres estudios en pacientes adultos infectados por el VIH no tratados previamente (*Moyle et al*) y tratados con anterioridad (*Sosa et al* y *LaMarca et al.*); además de dos estudios sobre seguridad y adherencia. El estudio de *Moyle* comparó ABC 600mg



una vez al día con ABC 300mg dos veces al día, ambos en combinación con Lamivudina (3TC) 300 mg una vez al día y 600 mg efavirenz una vez al día. Los estudios de Sosa y LaMarca compararon la combinación a dosis fija (CDF) de ABC/3TC frente a ABC y 3TC administrados por separados.

- En cuanto a la eficacia, los tres estudios indicaron la no inferioridad de Abacavir/Lamivudina administrado en dosis única diaria con respecto a la pauta de dos veces al día en cuanto a respuesta viral se refiere. La proporción de pacientes con fracaso virológico fue pequeña y similar en ambos grupos de tratamiento.
 - En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas comunicadas para la combinación fija de ABC/3TC (CDF) consistieron en los perfiles de seguridad conocidos para ABC y 3TC cuando se administran por separado, la reacción de hipersensibilidad a ABC es uno de los efectos adversos más graves que puede producir. Tiene lugar en aproximadamente un 5% de los pacientes tratados con ABC. La presencia del alelo HLA-B*5701 está relacionado con un riesgo significativamente aumentado de hipersensibilidad clínicamente sospechada a ABC. Antes de iniciar el tratamiento debería de realizarse el test de genotipificación de HLA-B*5701. Si el resultado fuera positivo, la administración con ABC estaría contraindicada. Si el resultado fuera negativo debe proporcionarse al paciente la información apropiada para reconocer la reacción de hipersensibilidad. En caso de cambio de pauta de dos veces al día a una única dosis de ABC, debería monitorizarse al paciente por posible riesgo de reacción de hipersensibilidad a ABC.
 - En cuanto a la adherencia y satisfacción del paciente, el estudio de Maitland reportó una mejora significativa en la adherencia y satisfacción del paciente con la (CDF) de ABC/3TC. Sin embargo, el estudio de Cohen reportó que ambos grupos fueron similares.
7. Las agencias reguladoras autorizan el uso de la combinación a dosis fija de Abacavir 600mg/Lamivudina 300mg en tableta para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Asimismo, indican que antes de iniciar el tratamiento con Abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial y recomiendan que Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.
 8. La combinación a dosis fija de Abacavir 600mg/Lamivudina 300mg en tableta, no se encuentra considerada en el PNUME ni en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, pero sí como formulaciones separadas.
 9. Según la información brindada por la Dirección de Prevención y Control del VIH-SIDA, Enfermedades de Transmisión Sexual y Hepatitis, la combinación a dosis fija de ABC/3TC sería utilizado en 7,502 pacientes adultos con infección por el VIH-1 con CV < 100000 copias/mL y resultado del exámen HLA B*5701 negativo, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en quienes no se puede utilizar el tenofovir y según el informe presentado, correspondería a un gasto anual de S/. 3'696,610.50, con un costo incremental de S/.355, 969.90 comparado con las alternativas del PNUME (ABC más 3TC).



XIII. CONCLUSIONES:

En relación a lo anteriormente expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, autoriza el uso de la combinación a dosis fija de Abacavir 600mg/ Lamivudina 300 mg tableta en pacientes adultos y adolescentes con infección por el VIH-1 con CV < 100000 copias/mL y resultado del exámen HLA B*5701 negativo, en combinación con otros agentes antirretrovirales, en quienes no se puede utilizar el tenofovir.