



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

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Abacavir 600mg + lamivudina 300mg tableta
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento de la infección por el VIH en niños o adultos mayores de 16 años con experiencia previa a otros antiretrovirales
<b>Institución que lo solicita:</b>	Dirección General de Salud de las Personas (DGSP): ESN ITS VIH
<b>Número de casos anuales:</b>	5074 casos

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Abacavir + lamivudina
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Abacavir 600mg + lamivudina 300mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	No hay Registro Sanitario
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Abacavir 300mg tableta Lamivudina 150mg tableta

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

El VIH es un importante problema de salud pública con un estimado de 33 millones de adultos infectados en todo el mundo, un estimado de 2.7 millones de nuevas infecciones por año, y 2 millones de muertes por la enfermedad anualmente.<sup>3</sup>

En el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú<sup>4</sup> se informa que desde el año 1983 hasta diciembre de 2012 se han notificado un total de 48809 casos de VIH y 29454 casos de SIDA. Como ha sido mencionado previamente, el número de casos de VIH y SIDA notificados ha presentado una tendencia decreciente desde el año 2009, para los casos de SIDA esta tendencia se dió en todos los grupos de edad, mientras que para los casos de VIH notificados, la tendencia fue más pronunciada en los menores de 15 años, en el grupo de 25 a 34 años y en el de 35 a 44 años.

El descenso de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH/SIDA, así como un aumento significativo en las expectativas de vida de los pacientes infectados por el VIH

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2014.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N°599-2012-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso setiembre 2014.

<sup>3</sup> Chad J, Achenbach K, Scarsi L, Murphy. Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination Antiretroviral Therapy for the Treatment of HIV. AdvTher (2010) 27(1):1-16.

<sup>4</sup> Ministerio de salud del PERÚ. Dirección epidemiológica del Perú. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/ASISVIH2013.pdf>



en todo el mundo se dió lugar desde el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)<sup>5</sup>. El éxito terapéutico con cualquier medicamento depende no sólo de las propiedades intrínsecas de la medicación sino también de la capacidad del individuo para tomar de forma fiable la misma. Esto particularmente se da en la infección por VIH, donde la consecuencia de no alcanzar la supresión viral con la terapia antirretroviral (TAR) puede evolucionar a virus resistente y dar lugar a una reducción de las opciones de tratamiento. Los factores asociados con el éxito del tratamiento incluyen sistemas de creencias del individuo con respecto a los medicamentos, la educación en relación con la enfermedad. Los factores específicamente relacionados con ART incluyen tolerabilidad de la medicación y características de los regímenes tales como la frecuencia de la dosificación y el número de tabletas por ingesta<sup>6</sup>.

### Propiedades farmacocinéticas<sup>7</sup>

Se realizó un estudio de bioequivalencia de abacavir/lamivudina (combinación de dosis fija) con abacavir más lamivudina (formulaciones individuales) en voluntarios sanos en ayunas (n=25) que recibieron dosis única de la combinación a dosis fija de abacavir 600mg + lamivudina 300mg o abacavir 600mg y lamivudina 300mg en formulación individual. Los resultados mostraron que la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina fue equivalente a una sola dosis de abacavir más lamivudina (formulaciones individuales).

Parameter	Fixed-dose combination	Individual formulations	GLS mean ratio <sup>a</sup> [90% CI <sup>b</sup> ]
<b>Abacavir</b>			
C <sub>max</sub> (µg/mL)	4.68	4.94	0.946 [0.855, 1.048]
AUC <sub>∞</sub> (µg • h/mL)	14.15	14.15	1.000 [0.954, 1.048]
<b>Lamivudine</b>			
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.64	2.84	0.930 [0.865, 0.999]
AUC <sub>∞</sub> (µg • h/mL)	12.60	13.23	0.952 [0.912, 0.994]

a Fixed dose : individual formulations.

b A 90% CI within 0.80, 1.25 meets bioequivalence criteria.

AUC<sub>∞</sub> = area under the concentration-time curve from zero to infinity; C<sub>max</sub> = maximum plasma drug concentration.

Parameter	LAM <sup>[32]a</sup>		ABC	
	300mg od (n = 12)	150mg bid (n = 12)	600mg sd (n = 13) <sup>[31]</sup>	300mg bid <sup>b</sup> (n = 20) <sup>[32]</sup>
AUC (µg • h/mL)	16.6 <sup>c</sup>	17.1 <sup>d</sup>	11.3 <sup>e</sup>	2.56 <sup>c</sup>
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3.5 <sup>*</sup>	2.1	4.24	0.88
t <sub>max</sub> (h)	2.2	1.6	1.29	2.00
t <sub>1/2β</sub> (h)	7.9	6.1	1.5	2.59

a = estudio cruzado. b = farmacocinética obtenida después de las 24 h de la dosis de la mañana. c = AUC 24,d =AUC12 x2, e=AUC ∞

<sup>5</sup> Nitipong Permpalung, Opass Putcharoen, Anchalee Avihingsanon Kiat Ruxrungtham. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. Expert Opin.Pharmacother. (2012) 13(16):2301-2317

<sup>6</sup> Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandalia S, Gazzard BG, Moyle GJ. 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

<sup>7</sup> Dando T ,Scott J. Abacavir plus Lamivudine. A Review of their Combined Use in the Management of HIV Infection. Drugs 2005; 65 (2): 285-302



A continuación se muestra las características de los agentes antirretrovirales para el tratamiento de virus inmunodeficiencia humana en adultos<sup>8</sup>:

Drug	Dose	Pharmacokinetic Parameters	Administration Considerations
<b>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</b>			
<b>Lamivudine (3TC)</b> <b>Epivir</b> <i>Preparations</i> Solution: 10 mg/mL Tablets: 150 mg, 300 mg Combivir: 3TC 150 mg + ZDV 300 mg Epizicom: 3TC 300 mg + ABC 600 mg Trizivir: 3TC 150 mg + ZDV 300 mg + ABC 300 mg	150 mg PO BID or 300 mg PO daily As Combivir: one tablet BID As Epzicom: one tablet BID As Trizivir: one tablet BID	<i>Oral bioavailability:</i> 86% <i>Serum t<sub>1/2</sub>:</i> 5–7 hours <i>Intracellular t<sub>1/2</sub>:</i> 18–22 hours <i>Elimination:</i> 70% unchanged in urine	Can be administered without regard to meals
<b>Abacavir (ABC)</b> <b>Ziagen</b> <i>Preparations</i> Tablets: 300 mg Oral solution: 20 mg/mL Epizicom: ABC 600 mg + 3TC 300 mg Trizivir: ABC 300 mg + ZDV 300 mg + 3TC 150 mg	300 mg every 12 hours, or 600 mg daily Epzicom: one tablet daily Trizivir: one tablet BID	<i>Oral bioavailability:</i> 83% <i>Serum t<sub>1/2</sub>:</i> 1.5 hours <i>Intracellular t<sub>1/2</sub>:</i> 12–26 hours <i>Elimination:</i> alcohol dehydrogenase and glucuronyltransferase; 82% renal elimination of metabolites	Can be administered without regard to meals Alcohol raises abacavir exposure by 41% HLA testing required before administration

#### IV. Tratamiento

##### Guías de Práctica Clínica

Según la Guía GESIDA<sup>9</sup>, las combinaciones de inhibidores de la transcriptasa reversa nucleótido (ITRN) de elección para regímenes de inicio son TDF/FTC o ABC/3TC (**A-I**). Asimismo, se recomienda su uso en coformulaciones (**A-II**). La combinación ABC/3TC debe ser empleada con precaución en pacientes con CVP elevada (más de 100000copias/mL) cuando se combina con un ITINN o un IP/r distinto de LPV/r (**A-II**).

La Guía AIDSinfo<sup>10</sup> menciona que el uso de la combinación a dosis fijas ABC/3TC, no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina <50mL/min.

A continuación se muestra las opciones de regímenes antirretrovirales en todos los pacientes, independiente de pre-tratamiento antirretroviral, carga viral o recuentos de células de CD4.

<b>NNRTI-Based Regimen:</b> • EFV/TDF/FTC <sup>3</sup> (AI)
<b>PI-Based Regimens:</b> • ATV/r plus TDF/FTC <sup>3</sup> (AI) • DRV/r plus TDF/FTC <sup>3</sup> (AI)
<b>INSTI-Based Regimens:</b> • DTG plus ABC/3TC <sup>3</sup> (AI)— <b>only</b> for patients who are HLA-B*5701 negative • DTG plus TDF/FTC <sup>3</sup> (AI) • EVG/cobi/TDF/FTC— <b>only</b> for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min (AI) • RAL plus TDF/FTC <sup>3</sup> (AI)

<sup>8</sup> Allredge B, Corelli R, Ernst M, Guglielmo B, Jacobson P, Kradjan W. et al. Pharmacotherapy of Human Immunodeficiency Virus Infection. En: Adams J, Dumond J, Kashuba A (autores). Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 10.ª ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins. 2013; p.1695 - 1697

<sup>9</sup> Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Enero 2014.

<sup>10</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (accesado 06 de octubre 2014)

La Guía de la OMS<sup>11</sup> menciona que el uso de la combinación de dos INTR + IP potenciado esta recomendada como la estrategia preferida para el esquema de segunda línea ART en adultos, adolescentes y también para los niños cuando se han utilizado en primera línea ART regímenes contiendo INNTR.

**Table 7.17 Summary of preferred second-line ARV regimens for adults, adolescents, pregnant women and children**

Second-line ART			Preferred regimens	Alternative regimens
Adults and adolescents (≥10 years), including pregnant and breastfeeding women			AZT + 3TC + LPV/r <sup>a</sup> AZT + 3TC + ATV/r <sup>a</sup>	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r TDF + 3TC (or FTC) + LPV/r
Children	If a NNRTI-based first-line regimen was used		ABC + 3TC + LPV/r <sup>b</sup>	ABC + 3TC + LPV/r <sup>b</sup> TDF + 3TC (or FTC) + LPV/r <sup>b</sup>
	If a PI-based first-line regimen was used	<3 years	No change from first-line regimen in use <sup>c</sup>	AZT (or ABC) + 3TC + NVP
		3 years to less than 10 years	AZT (or ABC) + 3TC + EFV	ABC (or TDF) + 3TC + NVP

<sup>a</sup> DRV/r can be used as an alternative PI and SQV/r in special situations; neither is currently available as a heat-stable fixed-dose combination, but a DRV + RTV heat-stable fixed-dose combination is currently in development.

<sup>b</sup> ATV/r can be used as an alternative to LPV/r for children older than six years.

<sup>c</sup> Unless failure is caused by lack of adherence resulting from poor palatability of LPV/r.

**New recommendations** NEW

- **Second-line ART for adults should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) + a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI).**
  - The following sequence of second-line NRTI options is recommended:
  - After failure on a TDF + 3TC (or FTC)–based first-line regimen, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line regimens.
  - After failure on an AZT or d4T + 3TC–based first-line regimen, use TDF + 3TC (or FTC) as the NRTI backbone in second-line regimens.
  - Use of NRTI backbones as a fixed-dose combination is recommended as the preferred approach (*strong recommendation, moderate-quality evidence*).
- **Heat-stable fixed-dose combinations of ATV/r and LPV/r are the preferred boosted PI options for second-line ART** (*strong recommendation, moderate-quality evidence*).

En el Perú la Norma Técnica de Salud de Atención integral del adulto/a con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)<sup>12</sup>, indica el siguiente tratamiento para pacientes nuevos:

<sup>11</sup> Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013 revision. World Health Organization

<sup>12</sup> Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 607-2012/MINSA. Norma Técnica de Salud N° 097-MINSA/DGSP-V.01 “NORMA TÉCNICA DE SALUD DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL ADULTO CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. Lima: MINSA; 2012



PACIENTES NUEVOS SIN TRATAMIENTO PREVIO CON HEMOGLOBINA = O> DE 10 GRS. (Primera Línea)		
2 INTR	1 INNTR (*)	OBSERVACIONES
AZT** 300 mg cada 12 horas + 3TC 150 mg cada 12 horas	EFV 600 mg cada 24 horas antes de dormir	EFV no debe usarse en mujeres en edad fértil que no usan un método anticonceptivo adecuado, en personas con antecedentes psiquiátricos, ni en personas con historia de abuso de drogas
	NVP 200 mg cada 12 horas	SI CD4 < 200 cel/ml o Clínicamente estadio SIDA

\*\* AZT no debe usarse con valores basales de Hemoglobina <10mg/dL. Si el paciente tiene anemia se debe reemplazar la AZT con algunos de los siguientes antirretrovirales como abacavir.

Los medicamentos para primera falla incluyen: tenofovir (TDF), lamivudina (3TC), emtricitavina (FTC), saquinavir, lopinavir/ritonavir (LPV/r), y atazanavir/ritonavir.

### Dosificación

La Guía AIDSinfo<sup>13</sup> menciona que en adolescentes  $\geq 16$  años de edad la dosificación es una tableta una vez al día. Asimismo, debe tenerse en cuenta que:

- El abacavir requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática.
- No usar combinación de dosis fija de abacavir/lamivudina/zidovudina o abacavir/lamivudina en pacientes con insuficiencia hepática porque la dosis de abacavir no puede ser ajustada.
- No usar abacavir/lamivudina/zidovudina y abacavir/lamivudina en pacientes con clearance de creatinina (CrCl) <50mL/min y pacientes en diálisis (porque la dosis fija contiene lamivudina).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>14</sup> menciona que la dosis recomendada de ABC/3TC en adultos y adolescentes es un comprimido una vez al día. No debe administrarse en adultos o adolescentes que pesen menos de 40kg, debido a que el comprimido tiene una dosis fija que no puede reducirse. Así mismo, puede tomarse con o sin alimentos.

ABC/3TC es un comprimido de dosis fija y no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de dosis. En los casos en el que sea necesaria una interrupción del tratamiento o bien una reducción de dosis de uno de los principios activos, se dispone de preparados de abacavir o lamivudina por separado.

Lexicomp Drug<sup>15</sup> indica la siguiente dosificación:

#### a. Adultos

Tratamiento del VIH: oral: una tableta (600mg de abacavir y lamivudina 300mg) una vez al día. Nota: para pacientes que son HLA-B \*5701 negativo, recomiendan

<sup>13</sup> Guidelines for the use of antiretroviral agents in Pediatric HIV-1-infection. Department of Health and Human Services. 2014 [Fecha de consulta: Octubre 2014] Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

<sup>14</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). KIVEXA (abacavir/lamivudina) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

<sup>15</sup> Lexicomp. Abacavir and Lamivudine (Lexi-drugs). Fecha de acceso: noviembre 2014. Disponible en: [http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch\\_f/6](http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/6)



abacavir más lamivudina para pacientes sin tratamiento previo (con dolutegravir) y para pacientes con pre-ART con CV basales menores de 100000copias ARN/mL un régimen recomendado de componente (con efavirenz o atazanavir potenciado con ritonavir) (HHS [adultos], 2014).

b. **Pediatría**

Tratamiento del VIH: adolescentes  $\geq 16$  años con peso  $> 50\text{kg}$ : oral: una tableta (600mg de abacavir y lamivudina 300mg) una vez al día. Nota: para pacientes que son HLA-B \*5701 negativo, recomiendan abacavir más lamivudina para pacientes sin tratamiento previo (con dolutegravir) y para pacientes con pre-ART con CV basales menores de 100000copias ARN/mL un régimen recomendado de componente (con efavirenz o atazanavir potenciado con ritonavir) (HHS [pediátrica], 2014)

c. Insuficiencia renal  $\text{CrCl} < 50\text{mL/minuto}$ : no se recomienda.

d. Insuficiencia hepática: contraindicado.

## V. **Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

El estudio pivotal que sustenta la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina ante las agencias reguladoras es el ensayo CAL30001. Lamarca A, et al.<sup>16</sup>, realizaron el estudio CAL30001 de fase 3, aleatorizado, abierto de grupos paralelos en 57 centros de Europa y Norte América cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de abacavir/lamivudina en CDF comparado con abacavir y lamivudina de formas separadas en 186 pacientes. La variable principal fue determinar la no inferioridad de la CDF (ABC/3TC) administrada qd frente a ABC bid administrada con 3TC qd en forma separada.

Los pacientes fueron hombres o mujeres no embarazadas, mayores de 18 años, con infección por HIV confirmado, con experiencia previa a ART y que están recibiendo un régimen conteniendo 3 NRTIs, o 2 NRTIs + 1 IP o NNRTI por lo menos 3 meses, pero nuevos a TDF; tuvieron niveles plasmáticos ARN HIV-1  $\geq 1000\text{copias/mL}$  y recuentos de células de CD4  $> 50\text{celulas/uL}$  al menos una vez dentro de los 21 días de entrada al estudio, y albergaron no más de 3 mutaciones de NRTI.

Después de 212 días de la fase de screening, los sujetos fueron randomizados (1:1) a los grupos de tratamiento 1 y 2:

Brazo CDF: ABC/3TC FDC QD + TDF QD + nuevo NNRTI o IP;

Brazo SE: ABC BID + 3TC QD + TDF QD + nuevo NNRTI o IP

Resultados:

El promedio del área bajo la curva menos el basal fue  $-1.65$  y  $-1.87 \log_{10}$  copias/mL en el grupo de la CDF y en el grupo SE respectivamente (ITT 95%:  $-0.13$  a  $0.38$ ). Compararon las proporciones de cargas virales del ARN del VIH-1 en el grupo CDF vs SE que fueron:  $< 50\text{copias/mL}$  (50% frente a 47%) y  $< 400\text{copias/mL}$  (54% frente a 57%) respectivamente. La proporción de falla virológica fue similar en ambos grupos (CDF: 16% y SE: 18%). La tolerabilidad fue similar entre los dos grupos.

Los autores concluyeron que la eficacia del grupo de la CDF fue no inferior a las 48 semanas al grupo SE en pacientes con experiencia y con falla virológica.

<sup>16</sup> Lamarca A, Clumeck N, Plettenberg 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 (CAL30001 Study). J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;41:598-60

TABLE 4. Plasma HIV-1 RNA AAUCMB (log<sub>10</sub> copies/mL) at Week 48 by Strata (ITT-Exposed Population, Observed Data\*)

Strata	FDC (n = 94)	SE (n = 87)	Treatment Difference (FDC-SE)†	
			Median	95% CI‡
<b>No M184V/I, &lt;5000 copies/mL</b>				
n	10	7	—	—
HIV-1 RNA, median (Q1, Q3)§				
Baseline	3.31 (2.85, 3.51)	4.20 (3.52, 4.42)	—	—
AAUCMB at week 48	-1.25 (-1.57, -0.94)	-1.52 (-2.39, -1.07)	0.37	-0.43, 1.26
<b>No M184V/I, ≥5000 copies/mL</b>				
n	20	21	—	—
HIV-1 RNA, median (Q1, Q3)				
Baseline	4.31 (3.92, 4.80)	4.49 (4.15, 4.81)	—	—
AAUCMB at week 48	-1.80 (-2.52, -0.84)	-2.19 (-2.71, -1.30)	0.28	-0.45, 0.98
<b>M184V/I, &lt;5000 copies/mL</b>				
n	24	20	—	—
HIV-1 RNA, median (Q1, Q3)				
Baseline	3.41 (3.11, 3.77)	3.71 (3.14, 4.06)	—	—
AAUCMB at week 48	-1.45 (-1.81, -1.25)	-1.66 (-2.05, -1.07)	0.24	-0.27, 0.66
<b>M184V/I, ≥5000 copies/mL</b>				
n	40	395	—	—
HIV-1 RNA, median (Q1, Q3)				
Baseline	4.09 (3.89, 4.61)	4.32 (3.78, 4.61)	—	—
AAUCMB at week 48	-2.00 (-2.33, -1.24)	-1.96 (-2.50, -1.11)	-0.03	-0.37, 0.36
<b>Overall, stratified</b>				
n	94	87	—	—
HIV-1 RNA, median (Q1, Q3)				
Baseline	3.92 (3.38, 4.43)	4.22 (3.70, 4.57)	—	—
AAUCMB at week 48	-1.65 (-2.10, -1.10)	-1.83 (-2.43, -1.09)	0.13	-0.13, 0.38

\*This is equivalent to "switch included."

†The FDC group minus the SE group.

‡Analyzed using Hodges-Lehmann estimators.

§Q1 and Q3 represent first and third quartiles.

||The SE group, M184V/I, ≥5000 copies/mL stratum: 1 subject did not have postbaseline plasma HIV-1 RNA data.

Analysis adjusted for stratification factors of baseline plasma HIV-1 RNA and genotype.

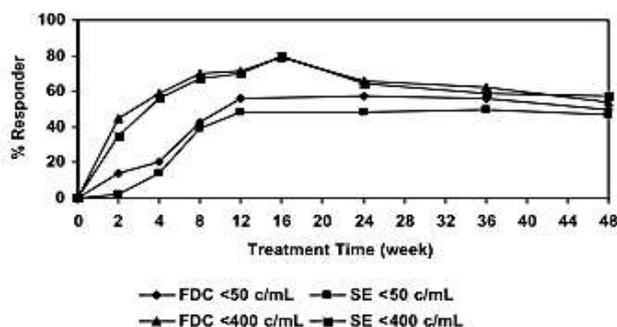


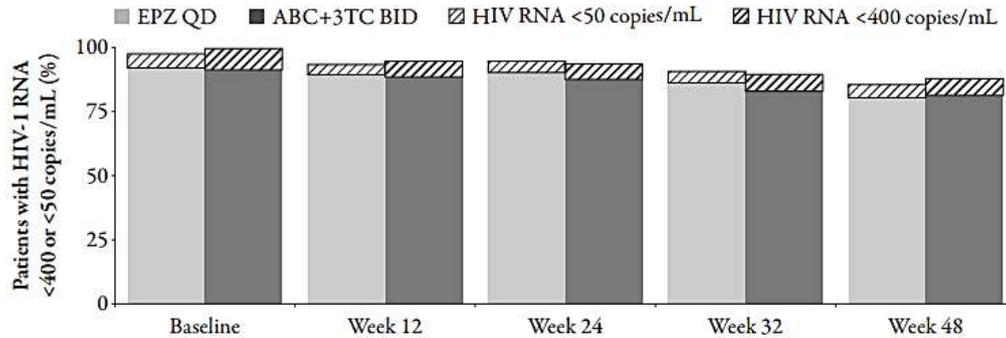
FIGURE 2. Summary of proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <50 and <400 copies/mL over the 48-week treatment period (ITT-exposed population; TLOVR algorithm). At week 48, the proportions of subjects <50 and <400 copies/mL were 50% and 54% in the FDC group and 47% and 57% in the SE group, respectively.

Achenbach C, et al.<sup>17</sup>, realizó una revisión narrativa, en la cual informa que la coformulación de abacavir y lamivudina en CDF tiene una eficacia virológica e inmunológica similar a los productos en dosificación separada. Asimismo, se menciona que en el estudio Lamarca A, et al. una mayor proporción de sujetos en el grupo de CDF de abacavir/lamivudina una vez al día (67%) alcanzaron una adherencia mayor al 95%

<sup>17</sup> Achenbach C, Scarsi K, Murphy R. Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination Antiretroviral Therapy for the Treatment of HIV. AdvTher (2010) 27(1):1-16.

en comparación al grupo de abacavir y lamivudina dos veces al día (53%). Como era de esperar, la satisfacción del paciente y la adherencia con la CDF una vez al día es excelente y comparable o mejor que la dosificación dos veces al día.

Figure 2. From the ESS30008 (SEAL) study.<sup>34</sup> Persistent virologic suppression with either once-daily fixed-dose abacavir and lamivudine (Epzicom) or twice-daily abacavir and lamivudine. ABC+3TC BID=fixed-dose combination abacavir/lamivudine twice daily; EPZ QD=Epzicom once daily. Reproduced with permission from: Sosa N, 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.



Maitland D. et al.<sup>18</sup>, evaluaron el impacto de la adherencia [por Sistema de Monitoreo de Eventos de Medicación (MEMS)], en cambiar de abacavir (ABC) y lamivudina (3TC) dos veces al día (bid) a la formulación a dosis fija de ABC/3TC (qd) para alcanzar un régimen de una vez al día. Un estudio randomizado, open-label de 8 semanas.

Resultados:

Noventa y cuatro pacientes fueron dosificados. Significativamente la mayor adhesión fue observada a la semana 4 con qd de ABC/3TC a través de las tres variables de adherencia: cumplimiento al tomar 99.2% (90.7-100%) vs 96.6% (60.0-100%) ( $p=0.017$ ); cumplimiento de la dosificación 97.1% (64.3-100%) vs 91.9% (33.3-100%) ( $p=0.016$ ); y el cumplimiento en el tiempo 95.5% (53.8-100%) vs 86.3% (4.3-100%) ( $p=0.006$ ). Satisfacción del tratamiento aumentó significativamente a la semana 4 con ABC/3TC qd [92% (82-99%) vs 85% (75-93%) ( $p=0.004$ )]. Por otro lado, se menciona que estaban utilizando otros agentes antiretrovirales una vez al día. Ver **Figura 1**.

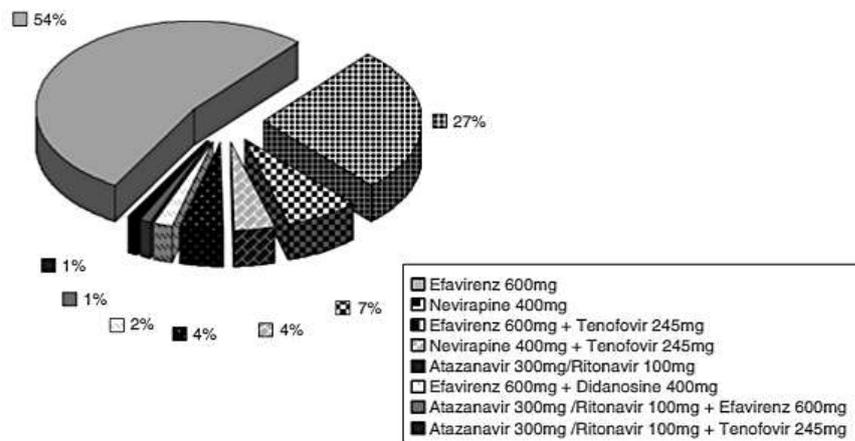


Fig. 1 Concomitant antiretroviral agent(s) all taken once daily ( $n = 94$ ).

<sup>18</sup> Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandalia S, Gazzard BG, Moyle GJ. 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.



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

	Week 4 Mean (range)			Week 8 Mean (range)
	Arm 1 (n = 47)	Arm 2 (n = 47)	Arm 1 vs. arm 2 (P)	(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%)

**Table 3** HIV treatment satisfaction score (out of 100)

Baseline	Week 4 median (range)			Week 8 median (range)
	Arm 1	Arm 2	Arm 1 vs. arm 2 (P)	
Total = 94	n = 47	n = 47	-	Total = 94
85 (37–100)	92 (58–100)	85 (38–100)	0.004	92 (50–100)

Arm 1: Abacavir/Lamivudin 600 /300 mg qd (FDC)  
Arm 2: Abacavir 300 mg + lamivudina bid

Los autores concluyeron que el cambio de ABC y 3TC a la CDF ABC/3TC qd mejoró significativamente la adherencia mediante el monitoreo MEMS en la semana 4 y mejoró la satisfacción del paciente con la terapia. Los resultados aún no se han confirmado en un seguimiento a largo plazo. El uso de regímenes qd apoya el cumplimiento y mejora de la satisfacción del tratamiento en relación a regímenes bid.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

La Guía AIDSinfo<sup>19</sup> menciona que las reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas (HSR) se han observado en un 5% a un 8% en las personas que iniciaron ABC en los ensayos clínicos. El riesgo de HSR está altamente asociada con la presencia del alelo HLA-B\* 5701.

ARV Agent(s)	Advantages	Disadvantages
ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Once-daily dosing</li> <li>No food effect</li> <li>No nephrotoxicity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inferior virologic responses in patients with baseline HIV RNA <math>\geq 100,000</math> copies/mL when given with EFV or ATV/r as compared with TDF/FTC in ACTG 5202 study. This difference not seen when ABC/3TC was used in combination with DTG.</li> <li>Requires HLA-B*5701 testing before use</li> <li>Potential for ABC HSR in patients with HLA-B*5701 allele</li> <li>ABC use has been associated with cardiac events in some but not all observational studies.</li> </ul>

<sup>19</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (accesado 06 de octubre 2014)



Currier J, et al.<sup>20</sup>, menciona que algunos estudios han evaluado si el riesgo de enfermedad cardiovascular puede estar relacionada en particular con los agentes inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI), específicamente abacavir. La información que rodea al abacavir y el riesgo de infarto de miocardio (IM) son contradictorios y sin conclusión clara.

En el análisis secuencial de la cohorte D:A:D que evaluó 580 eventos en 178835 persona – años, hubo un aumento del riesgo de infarto de miocardio en las personas expuestas a abacavir y didanosina dentro de los seis meses antes del IM. Este incremento del riesgo no se observó con otros INTR, incluyendo tenofovir. Las críticas de estos estudios sugieren que el abacavir puede haber sido preferentemente prescrito a los pacientes con síndrome metabólico y enfermedad renal, reflejando sesgo del prescriptor. Sin embargo, en un estudio de seguimiento de la cohorte D:A:D que incluyó 941 eventos de infarto de miocardio en 367559 persona-años, la tasa de infarto de miocardio fue de 0.47 entre aquellos que recibieron abacavir en el momento y 0.21 entre aquellos que no recibieron abacavir (razón de riesgo ajustada, 1.98; IC95%, 1.72-2.29). No hubo diferencia en el riesgo asociado con abacavir antes y después de 2008, pese a la evidencia que los individuos con riesgo cardiovascular moderado o alto tuvieron menos probabilidades para iniciar con abacavir después de este tiempo.

En un análisis secundario del estudio Estrategias para el Manejo de la Terapia Antirretroviral (SMART), un ensayo clínico aleatorizado controlado para comparar la administración continua versus la terapia antirretroviral interrumpida; pacientes con abacavir sin didanosina o didanosina sin abacavir fueron comparados con los pacientes sobre todos los demás INTR. Los resultados preliminares demostraron un riesgo de infarto de miocardio cuatro veces mayor y un incremento significativo en otros eventos de enfermedades arteria coronarias, tales como accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardíaca congestiva, en asociación con el uso de abacavir comparado con otros INTRs. No se encontró tal asociación con didanosina. Otros estudios, incluyendo un ensayo controlado aleatorizado y varias cohortes observacionales también encontraron un aumento del riesgo cardiovascular con abacavir.

Sin embargo, no todos los estudios muestran consistentemente un riesgo de infarto de miocardio con el uso de abacavir. Un análisis agrupado evaluó los resultados de 52 estudios patrocinados por la industria en la base de datos de ensayos clínicos de VIH de los fabricantes de medicamentos, que incluyó 9502 pacientes quienes recibieron abacavir y 4672 quienes tomaron otros medicamentos antirretrovirales. Las características demográficas basales y los factores clínicos, incluyendo los valores lipídicos y glucosa, fueron similares entre ambos grupos. Las tasas de infarto de miocardio fueron comparables entre los pacientes expuestos o no a un régimen conteniendo abacavir. Otros análisis de datos procedentes de los ensayos controlados aleatorios de fármacos para el VIH llegaron a conclusiones similares.

Maitland D, et al,<sup>21</sup> evaluaron el impacto de la adherencia [por Sistema de Monitoreo de Eventos de Medicación (MEMS)] en cambiar de abacavir (ABC) y lamivudina (3TC) dos veces al día (bid) a la formulación a dosis fija de ABC/3TC (qd) para alcanzar un régimen de una vez al día, en el cual se menciona respecto a la tolerabilidad que dos pacientes a la semana 08 pidieron regresar a tomar ABC y 3TC dos veces al día (bid) debido a la aparente intolerancia (náuseas y dolores de cabeza) a la tableta en combinación a dosis

<sup>20</sup> Currier J, Bartlett J, Bloom A. Epidemiology of cardiovascular disease and risk factors in HIV-infected patients. UpToDate® (version 18). [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre del 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.

<sup>21</sup> Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandalia S, Gazzard BG, Moyle GJ. 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.



fija de ABC y 3TC. Un evento adverso serio (hospitalización por embolia pulmonar, clasificado como no relacionado a los medicamentos del estudio) fue reportado durante el estudio. No se observaron cambios significativos en los parámetros hematológicos o bioquímicos.

En el estudio pivotal que sustenta la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina, estudio CAL30001<sup>22</sup>, se menciona que las incidencias de eventos adversos relacionados con la droga fueron generalmente comparables entre los grupos de tratamiento (grupo CDF, 48%; grupo SE, 46%). En ambos grupos de tratamiento la mayor incidencia de eventos adversos relacionados a la droga fueron las enfermedades gastrointestinales (grupo CDF, 26%; grupo SE, 26%). Los eventos adversos serios fueron reportados en 16% (CDF) y 9% (SE) de los sujetos durante el estudio; ninguno de los eventos adversos serios fueron reportados fatales. Esta diferencia se debió principalmente por los reportes de hipersensibilidad al fármaco, los cuales fueron reportados en 9% de los sujetos en el grupo CDF y 4% en el grupo SE. La incidencia de los grados 3 y 4 específicos a las anomalías clínicas químicas y hematológicas fueron bajos y generalmente comparables entre los grupos de tratamiento. La incidencia de todos los eventos adversos y las anomalías de laboratorio fue significativamente inferior durante la segunda fase de 24 semanas del estudio en ambos grupos de tratamiento, especialmente eventos adversos severos, eventos adversos relacionados con la droga, y eventos adversos que llevan al término del tratamiento (data no mostrada). El perfil de seguridad de la segunda fase de 24 semanas fue comparable entre los dos grupos de tratamiento.

**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.

<sup>22</sup> Lamarca A, Clumeck N, Plettenberg 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 (CAL30001 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:598-60



Cohen, et al.,<sup>23</sup> realizaron un estudio de fase IIIB, aleatorizado, abierto, grupos paralelos, multicéntrico, cuyo objetivo fue evaluar a corto plazo (12 semanas) la seguridad y tolerabilidad de una vez al día, la CDF de abacavir-lamivudina versus dos veces al día la dosificación de los compuestos por separado, ambos con terapia antirretroviral de fondo. Los pacientes fueron 680 pacientes naive a tratamiento antirretroviral con VIH tipo 1 ARN >1000copias/mL al inicio del estudio.

Los resultados finales primarios fueron la ocurrencia de eventos adversos grados 2-4 y eventos adversos serios; las reacciones de hipersensibilidad de abacavir fueron considerados eventos adversos serios.

Los autores concluyeron que en el corto plazo, las tasas de eventos adversos en los grupos de dosis única (CDF) y dos veces al día aparentemente son similares. La tasa de sospecha de reacción de hipersensibilidad a abacavir en el grupo de dosis única (CDF) fue menor que la tasa en el grupo de dos veces al día.

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 <sup>a</sup>		
Drug		
hypersensitivity	20 (4)	15 (7) <sup>b</sup>
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) <sup>c</sup>	16 (7)

<sup>a</sup>Grades 2–4 indicate moderate-to-life-threatening intensity.

<sup>b</sup>One suspected abacavir hypersensitivity event was considered to be grade 1 and is not included in this table.

<sup>c</sup>One event was diagnosed as trimethoprim-sulfamethoxazole allergy; all other events were suspected hypersensitivity to abacavir.

Table 5. Frequency of Suspected Abacavir Hypersensitivity Reaction Events in the Study Patients

Hypersensitivity Reaction Event	No. (%) of Patients	
	Once-Daily Abacavir-Lamivudine Combination (n=455)	Twice-Daily Abacavir + Lamivudine (n=225)
Overall results		
Suspected	20 (4.4)	16 (7.1)
95% CI (%)	2.5–6.3	3.8–10.5
Severity grades 3–4 <sup>a</sup>	4 (0.9)	5 (2.2)
Associated with death	0 (0)	1 (0.4)
Associated with hospitalization	3 (0.7)	1 (0.4)
Stratified results		
	(n=233)	(n=116)
NNRTI		
Suspected	10 (4.3)	10 (8.6)
95% CI (%)	1.7–6.9	3.5–13.7
	(n=218)	n=107
Protease inhibitor		
Suspected	10 (4.6)	6 (5.6)
95% CI (%)	1.8–7.4	1.2–10
	(n=4)	(n=2)
NRTI		
Suspected	0 (0)	0 (0)

<sup>a</sup>Grades 3–4 indicate severe-to-life-threatening intensity.

NNRTI = nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; CI = confidence interval.

Lexicomp<sup>24</sup> menciona que las reacciones adversas post-comercialización para la abacavir-lamivudina son: alopecia, anafilaxia, anemia, anemia aplásica, sonidos respiratorios anormales, CPK aumentado, eritema multiforme, redistribución de la grasa, esteatosis hepática, exacerbación de la hepatitis B, hiperglucemia, reacción de hipersensibilidad, síndrome de reconstitución inmune, acidosis láctica, linfadenopatía, debilidad muscular, pancreatitis, parestesia, neuropatía periférica, rabiomíolisis,

<sup>23</sup> Cohen C, Kubota M, Brachman P, Harley W, Schneider S, Williams V. 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(3):314–322

<sup>24</sup> Lexicomp. Abacavir and Lamivudine (Lexi-drugs). Fecha de acceso: noviembre 2014. Disponible en: [http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch\\_f/6](http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/6)



convulsiones, esplenomegalia, síndrome de Stevens-Johnson, estomatitis, urticaria, debilidad, dificultad para respirar.

La Food and Drug Administration considera como parte de la Ficha Técnica del abacavir-lamivudina<sup>25</sup> una alerta respecto al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, acidosis láctica y hepatomegalia severa, y exacerbaciones de hepatitis B.

**WARNING: RISK OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS, LACTIC ACIDOSIS AND SEVERE HEPATOMEGALY, AND EXACERBATIONS OF HEPATITIS**

*See full prescribing information for complete boxed warning.*

- Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have been associated with abacavir-containing products. (5.1)
- Hypersensitivity to abacavir is a multi-organ clinical syndrome. (5.1)
- Patients who carry the HLA-B\*5701 allele are at high risk for experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir. (5.1)
- Discontinue EPZICOM as soon as a hypersensitivity reaction is suspected. Regardless of HLA-B\*5701 status, permanently discontinue EPZICOM if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible. (5.1)
- Following a hypersensitivity reaction to abacavir, NEVER restart EPZICOM or any other abacavir-containing product. (5.1)
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues. (5.2)
- Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, a component of EPZICOM. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.3)

## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

### Costo de abacavir/lamivudina (CDF) vs abacavir + lamivudina (precio internacional)

Medicamento	Dosis diaria (mg)	Cantidad en tabletas por paciente al mes	Costo* mensual por paciente (\$) <sup>26</sup>
Abacavir/lamivudina (CDF) frasco x 30 tabletas	600mg/300mg	30	213.82
		<b>Costo de la CDF</b>	<b>213.82</b>
Abacavir 300mg frasco x 60 tabletas	600mg	60	55.84
Lamivudina 150mg frasco x 60 tabletas	300mg	60	23.07
		<b>Costo de abacavir + lamivudina por separado</b>	<b>78.91</b>
<b>Diferencia de costos</b>			<b>134.91</b>

\* COP cambio de moneda colombiana a dólar americano

### Costo de abacavir + lamivudina (precio nacional)

Medicamento	Dosis diaria (mg)	Cantidad en tabletas por paciente al mes	Precio unitario <sup>27</sup>	Costo mensual por paciente (S/.)
Abacavir 300mg tableta	600	60	0.61	36.60
Lamivudina 150mg tableta	300	60	0.11	6.60
<b>Costo Total</b>				<b>43.20</b>

<sup>25</sup> Food and Drug Administration. Ficha Técnica Abacavir and Lamivudine. Fecha de acceso: noviembre 2014. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/021652s018bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021652s018bl.pdf)

<sup>26</sup> Newport Global™ Generic. Thomson Reuters. Fecha de acceso: noviembre 2014. Disponible en: <https://newport.thomson-pharma.com/newport/Product/profile.do?apiGrpld=8616>

<sup>27</sup> MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al seguro Integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIRESAS a Junio del 2014. [Internet]. [Mes de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.gob.pe/>



### VIII. Resumen del estatus regulatorio

La combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina<sup>28</sup> fue lanzado por primera vez por GlaxoSmithKline en los EE.UU. en 2004 para el tratamiento oral de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales. El producto se comercializa en los EE.UU. y Japón en una formulación de comprimido una vez al día. La aprobación regulatoria también ha sido dada en la Unión Europea. Abacavir sulfato/lamivudina es ahora propiedad de ViiV Healthcare, una empresa conjunta creada en 2009 tras la fusión de las empresas de VIH de GlaxoSmithKline y Pfizer.

Development Status - Launched, Registered or Under Active Development							
Country/Area	Phase	Organization	Brand Name	Condition	Indication	Admin. Route	Formulation
European Union	Registered - 2004	ViiV Healthcare	Kivexa	Infection, HIV		oral	Tablets, once-daily, abacavir sulfate, 600 mg and lamivudine, 300 mg
Japan	Launched - 2005	ViiV Healthcare	Epzicom	Infection, HIV		oral	Tablets, once-daily, abacavir sulfate, 600 mg and lamivudine, 300 mg
United Kingdom	Launched	ViiV Healthcare	Kivexa	Infection, HIV			Tablets, once-daily, abacavir sulfate, 600 mg and lamivudine, 300 mg
United States	Launched - 2004	ViiV Healthcare	Epzicom	Infection, HIV	In combination with other antiretroviral drugs	oral	Tablets, once-daily, abacavir sulfate, 600 mg and lamivudine, 300 mg

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>29</sup> y la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>30</sup> 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).

La Food and Drug Administration (FDA)<sup>31</sup> considera que la combinación a dosis fija de abacavir y lamivudina está indicada con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección VIH-1.

La Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>32,33</sup> no considera al medicamento abacavir 600mg + lamivudina 300mg tableta en combinación a dosis fija en la 18° Lista Modelo y en la 4° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños.

<sup>28</sup> Abacavir sulfato/Lamivudina. Thomson Reuters Integrity. Fecha de acceso: noviembre 2014. Disponible en: <https://integrity.thomson-pharma.com/integrity/>

<sup>29</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). KIVEXA (abacavir/lamivudina) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

<sup>30</sup> European Medicines Agency (EMA). KIVEXA (abacavir/lamivudina) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2014]. URL disponible en <http://www.ema.europa.eu>

<sup>31</sup> U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; 2014 [citado 31 ago 2014]. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder>

<sup>32</sup> WHO Model List of Essential Medicines. 18th list (April 2013)

<sup>33</sup> WHO Model List of Essential Medicines for childrens. 4th list (April 2013)



## **IX. Conclusiones**

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Abacavir 600mg + Lamivudina 300mg tableta en combinación a dosis fija, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) porque la combinación a dosis fija no ha demostrado ser superior a los monofármacos.