

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ABACAVIR/LAMIVUDINA ATC J05AR02
(KIVEXA®)**

Presentata da: Dott. Sandro Piga – Resp.U.O. Malattie infettive SS. Trinità ASL 8 Cagliari

In data: dicembre 2012

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Terapia di combinazione antiretrovirale per il trattamento di adulti e adolescenti di età > ai 12 anni con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV)”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il virus dell'HIV, virus dell'Immunodeficienza Umana, è un retrovirus del genere lentivirus, caratterizzato cioè dal dare origine a infezioni croniche, che sono scarsamente sensibili alla risposta immunitaria ed evolvono lentamente ma progressivamente, infettando principalmente le cellule del Sistema Immunitario, (CD4+, linfociti T, macrofagi) causandone una progressiva distruzione.

In base alle conoscenze attuali, l'HIV è suddiviso in due ceppi: HIV-1 e HIV-2. Il primo dei due è prevalentemente localizzato in Europa, America e Africa centrale. HIV-2, invece, si trova per lo più in Africa occidentale e Asia e determina una sindrome clinicamente più moderata rispetto al ceppo precedente.

Si stima che l'infezione primaria da HIV possa determinare la comparsa di una sintomatologia clinica nel 40-90% dei casi. Tuttavia, essa è in un primo momento così modesta da non condurre il paziente all'attenzione medica. Tale sintomatologia, che configura il quadro della infezione acuta o sindrome retrovirale acuta, è più spesso rappresentata da febbre, linfadenopatia, mialgie, rash, sudorazioni notturne, faringodinia ed artralgie; altri sintomi possono essere presenti con frequenza variabile.

Anche la gravità e la durata di questi sintomi possono essere molto variabili; i sintomi si manifestano a 2-6 settimane dal momento del contagio.

Da un punto di vista di laboratorio il quadro dell'infezione acuta è caratterizzato dalla positività dei test virologici per HIV (antigene p24 rilevabile e/o HIV RNA sovente > 10.000 copie/mL) con negatività dei test sierologici o con un quadro di *Western Blot* indeterminato. Va ricordato che è sempre necessario confermare l'avvenuta sier conversione seguendo nel tempo l'evoluzione del *Western Blot*.

La diagnosi di infezione acuta è importante da un punto di vista epidemiologico per limitare il rischio che il paziente che si trova in uno stato di elevata contagiosità (circa 12 volte maggiore rispetto a pazienti nella fase cronica) possa trasmettere ad altri l'infezione. E' stato in particolare osservato che l'infezione acuta in gravidanza o durante l'allattamento si associa ad un alto tasso di trasmissione verticale/neonatale.

Viene definita invece infezione recente l'infezione da HIV diagnosticata in seguito a riscontro di positività sierologica in un paziente asintomatico con un test negativo documentato eseguito non più di 6-12 mesi prima del primo test risultato positivo o nel quale sia stata osservata una sier conversione (ad esempio con il riscontro di una evoluzione del profilo del *Western Blot*) nei sei mesi precedenti in assenza di sintomatologia clinica.

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è definita dalla presenza di anticorpi anti HIV-1 in associazione ad antigeni virali, confermata da metodica in immuno blotting e/o determinazione di acidi nucleici virali, con le

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

modalità previste dal documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Italia.

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) si pone come marcatore surrogato e consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia). In particolare, la viremia dovrebbe essere misurata ad intervalli regolari in tutti i pazienti HIV infetti dal momento in cui entrano in cura, soprattutto nei pazienti che iniziano una terapia antiretrovirale, in quanto la viremia è l'indicatore più importante di risposta terapeutica.

Soppressione virologica indica il raggiungimento della viremia a valori non misurabili. L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale di combinazione, in tutte le classi di pazienti, consiste nel ridurre la viremia a valori non misurabili (non rilevabilità, undetectability), e di mantenere la soppressione virologica per il maggior tempo possibile. Per convenzione, e nonostante la disponibilità di test ad altissima sensibilità, si indica attualmente il valore di viremia inferiore a 50 copie/mL come soglia di non rilevabilità con un riconosciuto rilievo clinico. Sono in corso degli studi al fine di verificare se valori di viremia ancora più bassi siano predittivi di outcome clinico (marcatore prognostico) o terapeutico (marcatore di efficacia).

E' stato suggerito che i livelli di viremia tra 40-49 copie/mL e < 40 copie/mL siano predittori indipendenti di rebound > 50 e > 400 copie/mL, e di fallimento nei successivi 12 mesi. La soglia di 50 copie/mL potrebbe quindi nel futuro essere riconsiderata. La scelta di un metodo di monitoraggio robusto e sensibile è critica.

Al momento, le linee guida suggeriscono di attenersi nei criteri di considerare come fallimento virologico valori di viremia ≥ 50 copie/mL. La quantificazione della conta linfocitaria CD4+ è un marcatore prognostico essenziale. Essa consente di determinare l'indicazione all'inizio della terapia antiretrovirale e all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche.

La conta dei CD4+ rappresenta l'indicatore migliore di un rischio di sviluppare patologie AIDS correlate, più attendibile della determinazione di HIV-RNA in pazienti in trattamento con antiretrovirali. In soggetti non trattati con terapia antiretrovirale, i CD4+ si riducono approssimativamente del 4%/anno. In risposta alla terapia, l'incremento è variabile tra le 50-100 cellule/ μ L/anno in quei pazienti con sostenuta risposta virologica. In una quota considerevole di soggetti (25% ca.), questo incremento può non essere osservato del tutto o può essere di entità inferiore o fluttuante.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il principale obiettivo della terapia antiretrovirale nel paziente è quello di ridurre la morbosità e la mortalità correlata ad HIV e migliorare la qualità della vita. Al fine di raggiungere tale obiettivo è necessario ottenere in corso di terapia una soppressione massimale e durevole della carica virale plasmatica, fino a livelli di non rilevabilità e preferibilmente entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia. La soppressione virologica consente di recuperare e preservare la risposta immunologica, ridurre i livelli di infiammazione cronica e le complicanze ad essa associate, e ridurre la trasmissione del virus dal soggetto trattato ad altri.

Al fine del raggiungimento dell'obiettivo, viene scelta un'associazione di farmaci antiretrovirali (regime terapeutico), tenendo in considerazione i dati disponibili derivanti non solo dalle caratteristiche dei singoli

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

farmaci, ma principalmente anche dalle loro combinazioni, in quanto in sostanza è su queste ultime che si basano gli studi clinici presenti in letteratura

Attualmente il trattamento dell'HIV è basato sulla terapia antiretrovirale altamente attiva (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART) che ha come obiettivo quello di ridurre la viremia a valori non misurabili con i test ultrasensibili (non rilevabilità, undetectability) per il maggior periodo di tempo possibile.

Il trattamento prevede l'associazione di almeno 3 antiretrovirali di diverse classi terapeutiche.

La terapia di prima scelta si basa su due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) più un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) o un inibitore delle proteasi (IP), o un inibitore dell'integrasi (IN). Le combinazioni rappresentano i cosiddetti "regimi terapeutici".

Gli endpoints surrogati usati per monitorare l'efficacia della terapia sono l'incremento della conta delle cellule CD4 (un aumento di 100-150 cellule/mm³/anno è indice di un'adeguata soppressione virale) e la riduzione della carica virale <50-80 copie/ml, a seconda dei saggi, entro 16-24 settimane di terapia.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Abacavir/Lamivudina (Kivexa®) è indicato nella terapia di combinazione antiretrovirale per il trattamento di adulti e adolescenti di età > ai 12 anni con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

Abacavir/Lamivudina, associazione a dosi fisse di 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), abacavir e lamivudina (ABC/3TC), già presenti in commercio come specialità distinte, è approvato con procedura centralizzata.

I dosaggi raccomandati negli adulti prevedono la somministrazione di 300 mg/1 volta/die di lamivudina e 600 mg/die di abacavir.

Un'unica compressa della associazione a dosi fisse si è dimostrata bioequivalente a 2 somministrazioni di abacavir da 300 mg più 1 di lamivudina da 300 mg.

La formulazione permette una monosomministrazione giornaliera indipendentemente dai pasti, riducendo il numero di compresse da tre-quattro (1 cpr di lamivudina da 300 mg, o 2 da 150 mg, + 2 cpr di abacavir da 300 mg) a una sola.

Dopo somministrazione orale i 2 principi attivi, rapidamente assorbiti e distribuiti, non sono significativamente metabolizzati dal CYT P450 e vengono eliminati nelle urine.

***RACCOMANDAZIONE IMPORTANTE:** prima di iniziare il trattamento con abacavir, deve essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B*5701 in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dalla razza. Lo screening è anche raccomandato prima di iniziare ad assumere di nuovo abacavir nei pazienti in cui non è nota la presenza dell'allele HLA-B*5701 e che hanno tollerato in precedenza abacavir. Abacavir non deve essere somministrato a quei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B*5701, a meno che nessuna altra opzione terapeutica sia disponibile per questi pazienti, sulla base della storia del trattamento e dei test di resistenza*

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Efficacia nei pazienti adulti naïve al trattamento

La combinazione di abacavir e lamivudina al regime posologico di una volta al giorno è supportata da uno studio controllato (CNA30021), multicentrico, in doppio cieco della durata di 48 settimane su 770 pazienti adulti con infezione da HIV, disegnato per verificare la non inferiorità di abacavir 600 mg 1 volta/die vs abacavir 300 mg 2 volte/die in pazienti naïve alla terapia. Questi erano, per la maggior parte, pazienti asintomatici con infezione da HIV (CDC:A). I pazienti sono stati randomizzati per ricevere in aperto abacavir (ABC) 600 mg una volta al giorno oppure 300 mg due volte al giorno, in combinazione con lamivudina 300 mg una volta al giorno ed efavirenz 600 mg una volta al giorno.

L'RCT prevedeva una stratificazione dei pazienti in 2 gruppi in funzione dei livelli plasmatici di HIV 1-RNA <100.000 copie/ml o > 100.000 copie/ml. Endpoint primario era la proporzione di pazienti che raggiungevano livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 copie/ml al termine delle 48 settimane, aggiustata per lo strato di randomizzazione (HIV-1 RNA <100.000 copie/ml o > 100.000 copie/ml).

Nel braccio della monosomministrazione le percentuali di responders sono state simili a quelle del gruppo trattato con 2 somministrazioni/die: 65% vs 67% nei pazienti con la minor carica virale al baseline e 67% vs 69% in quelli con > 100.000 copie/ml, per un totale, non stratificato, di 66% vs 68%. Tali dati soddisfano l'ipotesi di non inferiorità che prevedeva un margine di differenza del 12%.

L'incidenza del fallimento virologico (carica virale >50 copie/ml) è risultata bassa e, nel complesso, simile in entrambi i gruppi di trattamento, al regime posologico una volta al giorno e due volte al giorno (10 % e 8 % rispettivamente). In un campione di piccole dimensioni per l'analisi genotipica, è emersa una tendenza verso un tasso maggiore di mutazioni associate agli NRTI nel gruppo abacavir al regime una volta al giorno, rispetto al gruppo abacavir al regime due volte al giorno, ma non può essere tratta alcuna conclusione definitiva, dal momento che i dati provenienti da questo studio sono limitati.

Sono stati fatti alcuni studi di confronto, con risultati a volte discordanti, con TRUVADA®, un'associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

Lo studio EPZ104057 (studio HEAT) era uno studio randomizzato, in doppio cieco, confrontato con placebo, di 96 settimane, multicentrico con l'obiettivo primario di valutare l'efficacia relativa di abacavir/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) e tenofovir/emtricitabina (TRUVADA®: TDF/FTC, 300 mg/200 mg), ciascuno somministrato una volta al giorno in combinazione con lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) nei pazienti adulti con infezione da HIV naïve alla terapia.

L'analisi di efficacia primaria è stata condotta alla settimana 48 con il proseguimento dello studio fino alla settimana 96 e ha dimostrato una risposta virologica simile è stata osservata per entrambi i regimi terapeutici.

Lo studio AGTG 5202 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, di confronto abacavir/lamivudina o emtricitabina/tenofovir in combinazione con efavirenz in aperto o atazanavir/ritonavir nei pazienti con infezione da HIV-1, naïve al trattamento. I pazienti erano stati stratificati allo screening sulla base dei livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100,000 e ≥ 100,000 copie/ml.

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

Un'analisi ad interim dallo studio ACTG 5202 ha rivelato che abacavir/lamivudina era associato con un rischio maggiore di fallimento virologico clinicamente significativo in confronto a emtricitabina/tenofovir (definito come carica virale >1000 copie/ml a o dopo 16 settimane e prima di 24 settimane, o livelli di HIV-RNA > 200 copie/ml a o dopo 24 settimane) nei soggetti con carica virale allo screening $\geq 100,000$ copies/ml (hazard ratio stimato: 2.33, 95% CI: 1.46, 3.72, $p=0.0003$).

Il Data Safety Monitoring Board (DSMB) ha raccomandato di prendere in considerazione il cambiamento nella gestione terapeutica di tutti i soggetti appartenenti allo strato con carica virale elevata a causa delle differenze dell'efficacia osservate.

I soggetti appartenenti allo strato con carica virale bassa sono rimasti nello studio in cieco: l'analisi dei dati provenienti dai soggetti nello strato con bassa carica virale non hanno evidenziato alcuna differenza dimostrabile tra i backbones nucleosidici nella percentuale di pazienti liberi dal fallimento virologico alla settimana 96. Come risultati si è ottenuto:

- 88.3% con ABC/3TC vs 90.3% con TDF/FTC quando assunti con atazanavir/ritonavir come terzo farmaco, differenza di trattamento -2.0% (95% CI -7.5%, 3.4%),
- 87.4% con ABC/3TC vs 89.2% con TDF/FTC, quando assunti con efavirenz come terzo farmaco, differenza di trattamento -1.8% (95% CI -7.5%, 3.9%).

CNA109586 (studio ASSERT), era uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato di abacavir/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) e tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), ognuno somministrato una volta al giorno, con efavirenz (EFV, 600 mg) negli adulti con infezione da HIV-1, *naïve* alla ART, HLA-B*5701 negativi. Alla settimana 48, è stato osservato un tasso inferiore di risposta virologica per ABC/3TC in confronto a TDF/FTC (punto di stima per la differenza di trattamento: 11.6%, 95% CI: 2.2, 21.1).

Pazienti precedentemente trattati

I dati di due studi, CAL30001 e ESS30008 hanno dimostrato che Kivexa una volta al giorno, ha un'efficacia virologica simile ad abacavir 300 mg due volte al giorno più lamivudina 300 mg una volta al giorno o 150 mg due volte al giorno, in pazienti già trattati.

Nello studio CAL30001 182 pazienti experienced al trattamento, in fallimento virologico, sono stati randomizzati e ricevevano un trattamento sia con Kivexa una volta al giorno o con abacavir 300 mg due volte al giorno più lamivudina 300 mg una volta al giorno, entrambi i gruppi in combinazione con tenofovir e un PI o un NNRTI per 48 settimane. Sono state osservate riduzioni simili dei livelli di HIV-1 RNA misurati come area media sotto la curva meno il basale le quali indicano che il gruppo con Kivexa non è stato inferiore al gruppo con abacavir più lamivudina due volte al giorno. Anche le percentuali con HIV-1 RNA < 50 copie/ml (50 % verso 47 %) e < 400 copie/ml (54 % verso 57 %) alla settimana 48 erano simili in ciascun gruppo (popolazione ITT). Tuttavia dal momento che in questo studio sono stati inclusi pazienti solo moderatamente trattati in precedenza con uno squilibrio tra i gruppi nella carica virale al basale, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Nello studio ESS30008, 260 pazienti con soppressione virologica in prima linea di terapia con un regime contenente abacavir 300 mg più lamivudina 150 mg, entrambi somministrati al dosaggio di due volte al giorno e

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

un PI o un NNRTI, sono stati randomizzati per continuare questo regime di trattamento o a passare al regime contenente Kivexa più un PI o un NNRTI per 48 settimane. I risultati a 48 settimane indicavano che il gruppo contenente Kivexa ha ottenuto un risultato virologico simile (non inferiore) al gruppo trattato con abacavir più lamivudina, sulla base della percentuale di soggetti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml (90 % e 85 % rispettivamente, 95 % CI -2,7, 13,5).

Tollerabilità

Gli effetti indesiderati più comuni di Kivexa (osservati tra 1 e 10 pazienti su 100) sono ipersensibilità, rash, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, mal di testa, artralgia, disturbi muscolari, tosse, sintomi nasali, febbre, letargia, affaticamento, insonnia, malessere, perdita di appetito e alopecia. Reazioni di ipersensibilità, a volte fatali, si verificano in circa il 3% dei pazienti che assumono Kivexa, di solito entro le prime sei settimane di trattamento.

Kivexa non deve essere utilizzato in soggetti che potrebbero essere ipersensibili a lamivudina, abacavir o a uno qualsiasi degli altri principi attivi.

Il rischio di ipersensibilità ad abacavir è più elevato nei pazienti che presentano l'allele HLA-B*5701: in uno studio clinico il 3,4% dei soggetti in assenza dell'allele HLA-B*5701 in trattamento con abacavir ha sviluppato una reazione di ipersensibilità.

Gli studi hanno dimostrato che la presenza dell'allele HLA-B*5701 è associato ad un incremento significativo del rischio di reazione di ipersensibilità ad abacavir. Sulla base di uno studio prospettico CNA106030 (PREDICT-1), l'uso di uno screening per la presenza dell'allele HLA-B*5701 pre-trattamento, evitando di conseguenza l'uso di abacavir nei pazienti con questo allele, ha ridotto in modo significativo l'incidenza delle reazioni da ipersensibilità ad abacavir. In popolazioni simili a quelle arruolate nello studio PREDICT-1, è stato stimato che dal 48% al 61 % di pazienti con l'allele HLA-B*5701 svilupperà una reazione di ipersensibilità durante il corso del trattamento con abacavir, in confronto ad una percentuale che va dallo 0% al 4% di pazienti che non presentano l'allele HLA-B*5701. Questi risultati sono conformi a quelli ottenuti con gli studi retrospettivi precedenti..

I pazienti con problemi epatici (compresa l'epatite B o C) possono essere esposti a un maggiore rischio di sviluppare danni al fegato se trattati con Kivexa.

Come per altri farmaci anti-HIV, i pazienti che assumono Kivexa possono essere a rischio di lipodistrofia, osteonecrosi, o sindrome da riattivazione immunitaria. Come tutti gli altri NRTI, Kivexa può causare anche acidosi lattica e, nei figli di madri trattate con Kivexa durante la gravidanza, disfunzione mitocondriale.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Abacavir e lamivudina sono due NRTI già ampiamente in uso singolarmente in pazienti naïve al trattamento ed experienced, approvati sia per la somministrazione una volta/die che due volte/die.

Studi controllati di non inferiorità supportano la combinazione di abacavir e lamivudina al regime posologico OD (una volta al giorno) verso la somministrazione di abacavir BID (due volte al giorno) e lamivudina OD sia nei pazienti naïve che in quelli già trattati.

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

Per quanto riguarda il confronto con TRUVADA®, un'associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (TDF/FTC), le recenti (luglio 2012) Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV sostengono che TDF/FTC e ABC/3TC sono i due backbone co-formulati a somministrazione una volta al dì (OD) considerati oggi lo *standard of care* degli NRTI.

Gli studi di confronto tra le due combinazioni, in assenza dell'allele HLA-B*5701, consentono di sostenere che, al di sotto delle 100.000 cp/mL di carica virale al basale essi siano entrambi proponibili come componenti di regimi raccomandati.

Al di sopra delle 100.000 cp/mL, ABC/3TC, se combinato con ATV/r e EFV, ma non con LPV/r, ha mostrato una risposta virologica inferiore rispetto a TDF/FTC. Mentre TDF/FTC ha dati da studi registrativi o strategici con tutti i terzi farmaci inclusi nei regimi attualmente raccomandati, ABC/3TC ha dati limitati e derivanti da studi di minore qualità in associazione con altri terzi farmaci diversi da EFV, ATV/r e LPV/r (quali NVP, RPV, DRV/r, RAL).

Il profilo di tollerabilità per entrambi i backbone è giudicato complessivamente favorevole.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Rispetto all'assunzione separata dei singoli componenti, vale a dire 1 cpr di lamivudina da 300 mg, o 2 da 150 mg, + 2 cpr di abacavir da 300 mg, KIVEXA® con una formulazione che permette una monosomministrazione giornaliera riduce il numero di unità posologiche da assumere e la frequenza delle assunzioni, con una conseguente possibile migliore aderenza al trattamento, fattore chiave nel determinare l'efficacia della terapia antiretrovirale a lungo termine.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Abacavir e lamivudina e la relativa associazione sono classificati in fascia H.

Principio attivo	Specialità	Dose giornaliera	Prezzo ex-factory (€)
Abacavir/Lamivudina	KIVEXA 600+300 mg	600 mg + 300 mg	361,99
Abacavir solfato	ZIAGEN 60 cpr 300 mg	600 mg	204,16
Lamivudina	EPIVIR 30 cpr 300 mg	300 mg	139,73
Lamivudina	LAMIVUDINA MYLAN* 30 cpr 300 mg	300 mg	90,82
Lamivudina	LAMIVUDINA TEVA* 30 cpr 300 mg	300 mg	104,79

*brevetto scaduto nel 2012

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

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

La somministrazione giornaliera riduce il numero di unità posologiche da assumere e la frequenza delle assunzioni, con una conseguente migliore aderenza al trattamento.

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

9. BIBLIOGRAFIA

1. Kivexa®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Istituto Superiore di Sanità- Centro Nazionale AIDS- Ministero della Salute: Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1- *Luglio 2012*
3. Graeme J et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral – naïve HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 417-23.
4. Abacavir plus lamivudine. *Drugs* 2005; 65: 285-302.
5. Dialogo sui farmaci, 2005, 5: 245-247.
6. EMA- European public assessment report (EPAR) for Kivexa
7. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al., Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009;361:2230-2240.
8. Mallal S et al., Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLADQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse- transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32.
9. Marti A., Smith DE, Carr A et al., Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension study. *AIDS* 2004, 18:1029-1036
10. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al., HLA-B*5701 Screening for hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 358: 568-79.
11. Hughes AR, Mosteller M, Bansai et al., Association of genetic variations in HLA-region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, population. *Pharmacogenomics* 2004, 5 (2): 203-211.
12. Moyle GJ, Dejesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN, et al., Ziagen once daily in Antiretroviral Combination Therapy (CNA30021) Study team. 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 Apr 1; 38 (4):417-25.
13. Dejesus E, Herrera G, Teofilo e et al., CNA30024 Study Team. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004 oct 1; 39(7):1038-46. Epub 2004 Sep10.
14. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N et al., MS for the HEAT study team: Randomised, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment: *AIDS* 2009, 23:1547-1556.
15. Sax P, Tierney C, Collier AC et al., abacavir/lamivudine versus Tenofovir DF/Emtricitabine as part of Combination Regimens for Initial Treatment of HIV : Final Results. *The Journal of Infectious Diseases* 2011; 204: 1191-201.