



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado: Abacavir 300 mg tableta oral

Institución: ESTRATEGIA ITS-VIH SIDA

Condicion(es) clínica(s) asociada(s): Tratamiento "especial" de la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida en pacientes adultos
Neuropatía periférica

Alternativas del PNME:

Zidovudina	300 mg	Tableta
Lamivudina	150 mg	Tableta
Estavudina	40 mg	Tableta
Didanosina	400 mg	Tableta

Motivo por el cual fue solicitado: Reacción adversa que determina la suspensión del medicamento en el paciente e inexistencia de otra alternativa en el PNME
Falla terapéutica y carencia de alternativa en el PNME
Enfermedad o Situación Clínica no cubierta por los medicamentos del PNME:
- Anemia por Zidovudina
- Neuropatía Periférica por Zidovudina

Dosificación diaria: 600 mg diarios

Vía de administración: oral

Otros Datos de la solicitud:

<u>Bimestre</u>	<u>Casos estimados:</u>	<u>Cantidad solicitada</u>
No especifica	147	17,640



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

INFORME TECNICO Nº 011 - 2006

ABACAVIR 300 MG TABLETA ORAL

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Zidovudina	300 mg	Tableta
	Lamivudina	150 mg	Tableta
	Estavudina	40 mg	Tableta
	Didanosina	400 mg	Tableta
ATC/DCI:	J	Antiinfecciosos de uso sistémico	
	J05	Antivirales de uso sistémico	
	J05A	Antivirales de acción directa	
	J05AF	Nucleosidos y nucleotidos inhibidores de la transcriptasa reversa	
	J05AF06	Abacavir	
DDD:	0.6 g vía oral		
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:	sí		
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2006		
Condición(es) clínicas evaluadas:	Tratamiento de la infección por VIH en pacientes que presentan reacciones adversas a los regímenes NAIVE Tratamiento de la infección por VIH en pacientes resistentes a otras terapias antivirales		



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

INTRODUCCION

- El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es producida por el virus de la inmunodeficiencia humana. A fines del año 2000, se estimó que más de 36 millones de personas estaban infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de esta cifra 1,4 millón eran niños menores de 15 años. El total de muertes por SIDA desde el comienzo de la epidemia se calcula en 21,8 millones, de los cuales 4,3 millones fueron niños.
- Se estima que el número de personas que viven con el VIH en América Latina es de 1,8 millones; en Brasil se encuentran más de la tercera parte de ellas, sin embargo la prevalencia más alta se encuentra en los países más pequeños: Belice, Guatemala y Honduras, donde cerca del 1% o más de los adultos estaban infectados por el VIH a finales de 2003.
- En el Perú, los niveles de infección por el VIH entre mujeres embarazadas fue de 0,2% en 2002 y se registra una prevalencia del VIH mucho más elevada entre varones que tienen relaciones sexuales con varones, del 6–12% en las ciudades de Arequipa, Iquitos, Pucallpa y Sullana y hasta 23% en Lima. (Estudio realizado en el 2002 - Ministerio de Salud del Perú, 2005).
- El objetivo del tratamiento antiretroviral es reducir al máximo la carga viral en plasma y durante el mayor tiempo posible, este se debe iniciar antes de que la lesión del sistema inmunológico sea irreversible. Es preciso valorar la relación entre la necesidad de tratamiento farmacológico precoz y el riesgo de toxicidad, por lo que se requiere compromiso y una estricta adhesión al tratamiento durante muchos años.
- Los tipos de principios activos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH pueden clasificarse de la siguiente manera:
 1. Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa:
Este tipo de fármacos incluye la zidovudina (ZVD, conocida también como AZT), la lamivudina (3TC), la didanosina (ddI), la estavudina (d4T) y el abacavir (ABC).
 2. Inhibidores no análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa:
Este tipo de fármacos incluye la nevirapina (NVP), la delavirdina y el efavirenz.
 3. Inhibidores de la proteasa:
Este tipo de fármacos incluye el indinavir, el ritonavir, el nelfinavir , lopinavir , amprenavir y el saquinavir.
 4. Inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa: Tenofovir



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

5. Inhibidores de la fusión: enfuvirtida.

- La terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) está asociada a una mejoría en el pronóstico de la enfermedad. Estos regímenes consisten en tres o más medicamentos, a menudo con diferentes esquemas de dosis, requerimientos de alimentación y efectos adversos. La combinación de tres o cuatro fármacos reduce la aparición de resistencias; estas combinaciones deben tener actividad aditiva o sinérgica, mientras se asegure que su toxicidad no sea aditiva.
- Según la Organización Mundial de la Salud se debe tener en cuenta una serie de aspectos al seleccionar los regímenes antirretrovirales, como por ejemplo, la potencia del medicamento, efectos secundarios, necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio, posibilidad de mantener futuras opciones terapéuticas, observancia del tratamiento, enfermedades concomitantes, embarazo o la posibilidad de embarazo, la posibilidad de infección por cepas de virus con sensibilidad reducida a uno o varios antirretrovirales, disponibilidad y costo entre otros. Es importante tener en consideración la asociación de otras condiciones de morbilidad, como depresión, complicaciones cognitivas, motoras o de conducta. Todos esos factores pueden contribuir a fallos en el cumplimiento del TARGA.
- En la población general, las tasas de las personas que no cumplen con cualquier régimen médico varía de 15%-93%, con tasas promedio estimada de 50% (Sackett 1979, Ickovics 1997, Singh 1996). Desafortunadamente, los beneficios completos de la terapéutica con TARGA pueden requerir un cumplimiento casi perfecto (Friedland 1999). Sin la supresión sostenida de la replicación viral, las cepas virales resistentes a las drogas pueden desarrollarse más fácilmente (Gallant 2000). La monitorización de pacientes con regímenes conteniendo inhibidor de proteasa (IP), mostraron que el tomar los medicamentos de forma irregular, el no cumplimiento del régimen y otras causas de dosificaciones por debajo de la dosis óptima, llevaron a un dramático rebote de la carga viral suprimida anteriormente (Katzenstein 1997). Esto puede llevar a un fallo en el tratamiento y limitar las opciones para terapias alternativas antirretrovirales, debido a resistencia cruzada entre las drogas para el VIH (Hirsch 1998).
- La resistencia cruzada es muy común entre los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNNs) y también se observa con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNs) y entre los inhibidores de la proteasa IPs, lo que podría desarrollar un serio problema en el futuro (Vella 1997).



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

FARMACOLOGIA

- Abacavir es un Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI). Es un potente inhibidor selectivo del VIH-1 y VIH-2, incluyendo aislados de VIH-1 con una sensibilidad reducida a zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina o nevirapina. Abacavir es metabolizado intracelularmente a su fracción activa, carbovir 5'-trifosfato (TP). Los estudios in vitro han demostrado que su mecanismo de acción en relación con el VIH consiste en la inhibición de la enzima transcriptasa inversa del VIH, lo cual da lugar a la terminación de la cadena y a la interrupción del ciclo de replicación viral. Abacavir muestra sinergia in vitro en combinación con nevirapina y zidovudina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con didanosina, zalcitabina, lamivudina y estavudina.
- Abacavir está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La demostración del beneficio del tratamiento con Abacavir se basa principalmente en los resultados de los estudios realizados con un régimen dos veces al día en pacientes adultos no tratados previamente administrado en combinación con por lo menos otros dos antirretrovirales. Abacavir requiere una mínima cantidad de tabletas (una píldora dos veces al día); la combinación de abacavir con zidovudina y lamivudina puede darse como una sola tableta dos veces al día. Abacavir puede administrarse con o sin alimentos. La dosificación recomendada es de:

Adultos y	600 mg (30 ml) al día o dos comprimidos de
adolescentes	300 mg. Esta dosis puede administrarse como
mayores de 12	300 mg dos ves al día o como 600 mg una vez
años:	al día.

- Abacavir presenta una biodisponibilidad oral del 83%. La administración conjunta con alimentos retrasa la absorción y disminuye la C_{max}, pero no modifica el área bajo la curva (AUC). Atraviesa la barrera hematoencefálica en un 30-44%. Se une a proteínas plasmáticas en un 49%. Presenta un metabolismo a nivel hepático, pero no a nivel del citocromo P450, por lo que presenta mínimas interacciones con otros medicamentos, incluidos antirretrovirales inhibidores de proteasa. El 2% de la dosis administrada se excreta por vía renal.
- En función de los resultados de las pruebas in vitro y de las principales vías metabólicas conocidas de abacavir, la posibilidad de que tengan lugar interacciones con otros medicamentos en las que esté implicado abacavir, mediadas por el citocromo P450, es baja. El P450 no desempeña una función



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

principal en el metabolismo de abacavir y abacavir no inhibe el metabolismo mediado por la CYP 3A4. También se ha demostrado in vitro que abacavir no inhibe las enzimas CYP 3A4, CYP2C9 o CY2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. En los estudios clínicos no se ha observado inducción del metabolismo hepático. Por lo tanto, la posibilidad de que existan interacciones con inhibidores de proteasas (IPs), antirretrovirales y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas P450, es escasa. Los estudios clínicos han demostrado que no se dan interacciones clínicamente significativas entre abacavir, zidovudina y lamivudina. Inductores enzimáticos potentes como rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de abacavir por su acción sobre las UDPglucuroniltransferasas.

- La resistencia a abacavir se desarrolla relativamente despacio in vitro e in vivo, precisando múltiples mutaciones para alcanzar un incremento de ocho veces en la CI50 sobre el virus de tipo salvaje, el cual puede ser un nivel clínicamente importante. Los aislados resistentes a abacavir pueden mostrar también una sensibilidad reducida a lamivudina, zalcitabina y/o didanosina, pero permanecen sensibles a zidovudina y estavudina.
- No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir e inhibidores de proteasa (IPs) o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). Se ha demostrado una sensibilidad reducida a abacavir en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada tratados previamente con otros inhibidores análogos de nucleósidos y resistentes a ellos. No es probable que los aislados clínicos con tres o más mutaciones asociadas a INTI sean sensibles a abacavir.
- Abacavir no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente(4), pero sí en la 14ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud(3).
- Abacavir (como sulfato) se comercializa en el Perú bajo la forma farmacéutica de tabletas de 300 mg y solución oral de 100 mg/5 ml, existiendo a febrero del 2006 los siguientes registros sanitarios disponibles para adultos:



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

Medicamento	Número de Registros Sanitarios
Abacavir 300mg tabletas	03
Zidovudina tableta 300 mg	07
Zidovudina 100 mg tableta	16
Didanosina 100 mg tableta	06
Didanosina 400 mg tableta	01
Estavudina 40 mg tableta	15
Estavudina 30 mg tableta	06
Lamivudina 150 mg tab	17

SEGURIDAD

- No se recomienda el uso de abacavir durante el embarazo. No se ha demostrado el uso seguro de abacavir en el embarazo humano. Se ha demostrado que tiene lugar transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos relacionados en animales. En ratas, apareció toxicidad en el embrión en desarrollo y en el feto, pero no así en conejos. No se pudo establecer el potencial teratogénico de abacavir a partir de estudios en animales. Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas en periodo de lactancia. Es de esperar que éstos también se excreten en la leche humana, aunque esto no ha sido confirmado. No se dispone de datos sobre la seguridad de abacavir cuando se administra a niños menores de tres meses. Se recomienda que las madres no amamenten a sus hijos mientras estén en tratamiento con abacavir.
- En los estudios toxicológicos preclínicos, el tratamiento con abacavir demostró incrementar el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, en el hombre no se ha observado autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.
- Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.
- Hipersensibilidad: En los estudios clínicos, aproximadamente el 5% de los individuos que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad. En estudios clínicos realizados con abacavir 600 mg una vez al día, la tasa de hipersensibilidad comunicada permaneció dentro del rango establecido para



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

abacavir 300 mg dos veces al día. alguna de estas reacciones de hipersensibilidad representó un riesgo para la vida y produjo la muerte a pesar de las precauciones tomadas.

- A continuación se presentan signos y síntomas de reacción de hipersensibilidad identificados a partir de estudios clínicos o de seguimiento de farmacovigilancia tras la comercialización.

<i>Cutáneos</i>	Erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Tracto gastrointestinal</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio</i>	Disnea, tos, dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
<i>Otros</i>	Fiebre, letargo, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	Cefalea, parestesias
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Hepáticos/Pancreáticos</i>	Pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, fallo hepático
<i>Musculoesqueléticos</i>	Mialgia, raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
<i>Urológicos</i>	Creatinina elevada, fracaso renal

- La erupción (81% frente a 67% respectivamente) y las manifestaciones gastrointestinales (70% frente a 54% respectivamente) se presentaron con más frecuencia en niños que en adultos. Al inicio se pensó que algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad presentaban gastroenteritis, enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o una afección de tipo gripal. Este retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad dio lugar a que se continuase el tratamiento o volviera a tratarse con abacavir, conduciendo a reacciones de hipersensibilidad más graves o muerte. Generalmente, los síntomas aparecieron en las primeras seis semanas (mediana de tiempo de aparición de 11 días) de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. No se han identificado factores de riesgo que puedan



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

predecir la aparición o gravedad de la hipersensibilidad a Abacavir, no obstante es probable que el tratamiento intermitente pueda incrementar el riesgo de desarrollar sensibilización y, por lo tanto, de que tengan lugar reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas.

- En el caso de otros muchos acontecimientos adversos comunicados, no está claro si están relacionados con Abacavir, con el amplio número de medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por VIH o si son consecuencia del proceso de la enfermedad.
- Con el uso de análogos de nucleósidos se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática. La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).
- La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.
- Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleótido y nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, debe someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.
- Pancreatitis: Se ha comunicado la aparición de pancreatitis, pero la relación causal con el tratamiento con Abacavir es incierta.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- Enfermedad hepática: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Abacavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Abacavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes con hepatitis B o C crónicas tratados con terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, deberá considerarse las interacciones probables. En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, es mayor la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Se espera que las concentraciones plasmáticas se eleven sustancialmente en estos pacientes, por lo que no se recomienda el empleo de abacavir en pacientes con alteración hepática moderada a menos que se estime necesario. Abacavir está contraindicado en pacientes con alteración hepática grave.
- Enfermedad renal: No se debe administrar Abacavir a pacientes con enfermedad renal en fase terminal.
- Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

EFICACIA DE ABACAVIR EN ADULTOS

- Abacavir está considerado como el INTI más potente disponible actualmente, reduciendo la carga viral (CV) del VIH en 1,5-2,0 log cuando se estudió como monoterapia.
- La eficacia clínica de abacavir se ha evaluado en estudios realizados con pacientes naive (no tratados), en los que se combinó con lamivudina y zidovudina, con inhibidores de proteasa o con una terapia cuádruple en combinación con efavirenz, lamivudina y zidovudina. También se han realizado estudios en pacientes previamente tratados con otros antirretrovirales.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

- El estudio CNA 3005 fue un estudio comparativo frente a inhibidor de proteasa en pacientes naive con recuentos de ARN viral de 10.000 copias/mL y CD4 100 células/mm³. con un seguimiento de 48 semanas; con 282 pac Abacavir+Zidovudina+Lamivudina y 280 pac Indinavir+Zidovudina+Lamivudina. Se evaluó la carga viral al cabo de 16 semanas y cada 8 semanas. Aquellos pacientes con carga viral 400 copias/mL podían entrar en un estudio abierto con un esquema de con indinavir + abacavir + zidovudina + lamivudina. A las 16 semanas el 66% de los pacientes de ambos grupos presentó un valor de la carga viral inferior a 400 copias/mL. A las 48 semanas la combinación con abacavir mostró eficacia antiviral comparable al régimen con un inhibidor de proteasa, con un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos con carga viral <400 copias/mL (abacavir 86% vs indinavir 94%; diferencia no significativa) y valores inferiores a 50 copias/mL (40% vs 46%, respectivamente). Sin embargo, indinavir fue más efectivo en pacientes con carga viral basal >100.000 copias/mL. No se observaron diferencias significativas en cuanto al incremento del recuento de células CD4 que fue similar en ambos grupos (incrementos de 149 y 142 células/mm³, respectivamente).
- El estudio CNA 2007 evaluó abacavir en combinación con los antirretrovirales amprenavir + efavirenz como terapia de rescate en pacientes pretratados en los cuales la terapia con un inhibidor de proteasa fue ineficaz. La respuesta al tratamiento combinado fue superior en pacientes que no habían recibido terapia previa con análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y en pacientes con carga viral <40.000 copias/mL al inicio del estudio.
- Estudios realizados en pacientes con lipodistrofia inducida por inhibidor de proteasa y con baja carga viral (<400 copias/mL) se observó que la sustitución del inhibidor de proteasa por un esquema de abacavir + nevirapina + adefovir + hidroxiurea durante 24 semanas mantenía la carga viral y mejoraba la lipodistrofia.

ESTUDIOS CON ADMINISTRACIÓN DOS VECES AL DÍA (300 mg) ADULTOS

- Pacientes no tratados previamente (NAIVE) .- En adultos tratados con abacavir en combinación con lamivudina y zidovudina, la proporción de pacientes con niveles indetectables de carga viral (< 400 copias/ml) fue del 70%, aproximadamente (análisis de pacientes con intención de ser tratados a las 48 semanas) con el correspondiente incremento de las células CD4. Un estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en adultos ha comparado la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina con la combinación de indinavir, lamivudina y zidovudina. Debido a la elevada proporción de interrupciones prematuras del tratamiento (el 42% de los pacientes interrumpieron el tratamiento aleatorio en la



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

semana 48), no se pueden extraer conclusiones definitivas relativas a la equivalencia entre los regímenes de tratamiento en la semana 48. Aunque se observó un efecto antiviral similar entre los regímenes que contenían abacavir e indinavir en términos de proporción de pacientes con una carga viral indetectable (≤ 400 copias/ml; análisis de la población con intención de tratar (ITT), 47% frente al 49%; como análisis de la población tratada (AT) 86% frente a 94%, para las combinaciones con abacavir e indinavir, respectivamente) los resultados favorecieron la combinación con indinavir, particularmente en el subgrupo de pacientes con una elevada carga viral (>100.000 copias/ml a nivel basal, ITT 46% frente a 55%, AT 84% frente a 93% para abacavir e indinavir, respectivamente).

- El estudio CNA30024, estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado, evaluó 654 pacientes infectados por el VIH, no tratados previamente con terapia antirretroviral, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir abacavir 300 mg dos veces al día ó zidovudina 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con lamivudina 150 mg dos veces al día y efavirenz 600 mg una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de al menos 48 semanas. En la Población con Intención de Tratar (ITT), el 70% de los pacientes en el grupo del abacavir, en comparación con el 69 % de los pacientes en el grupo de zidovudina, alcanzaron una respuesta virológica de ARN VIH-1 plasmático < 50 copias/ml en la semana 48 (punto estimado para la diferencia del tratamiento: 0,8; 95 %IC -6,3; 7,9). En el análisis por protocolo, la diferencia entre ambos brazos de tratamiento fue más evidente (88 % de los 12 pacientes en el grupo de abacavir, en comparación con el 95% de los pacientes del grupo de la zidovudina (punto estimado para la diferencia del tratamiento: -6,8; 95%IC -11,8; -1,7). Sin embargo, ambos análisis eran compatibles con una conclusión de no-inferioridad entre ambos grupos.
- En un estudio con 20 pacientes infectados por el VIH que recibían 300 mg de abacavir dos veces al día, con una única toma de 300 mg en las 24 horas previas al período de muestreo, la media geométrica de la vida media terminal del carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de abacavir en este estudio de 2,6 horas. Se espera que la cinética intracelular de 600 mg de abacavir administrados una vez al día sea similar. Estos datos apoyan el empleo de 600 mg de abacavir una vez al día para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia de abacavir administrado una vez al día en un estudio clínico pivotal (CNA30021).
- Pacientes tratados con anterioridad: (NO NAIVE).- En adultos moderadamente expuestos a terapia antirretroviral, la adición de abacavir al tratamiento de combinación antirretroviral, proporcionó modestos beneficios en cuanto a la



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

reducción de la carga viral (mediana del cambio 0,44 log₁₀ copias/ml a las 16 semanas). En pacientes previamente tratados intensamente con INTI, la eficacia de abacavir es muy escasa. El grado de beneficio como parte de una nueva combinación dependerá de la naturaleza y duración del tratamiento anterior que podría haber seleccionado variantes del VIH-1 con resistencia cruzada a abacavir.

ESTUDIOS CON ADMINISTRACIÓN UNA VEZ AL DÍA DE ABACAVIR (600 mg)

- Adultos no tratados previamente (NAIVE).- Se ha investigado el régimen de tratamiento de una vez al día de abacavir y lamivudina en un estudio de 48 semanas, multicéntrico, doble-ciego, controlado (CNA30021) con 770 adultos infectados por el VIH, no tratados previamente. Estos fueron principalmente pacientes infectados por el VIH asintomáticos (CDC estado A). Fueron asignados aleatoriamente para recibir 600 mg de abacavir (ABC) una vez al día ó 300 mg de abacavir 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. 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.
- La incidencia total de fallo 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 INTI en el régimen de abacavir una vez al día frente a dos veces al día. Debido a los limitados datos obtenidos de este estudio, no se pueden extraer conclusiones firmes. Datos a largo plazo con abacavir utilizado como régimen una vez al día (durante 48 semanas) son limitados.
- *Pacientes tratados previamente (NO NAIVE).*- En el estudio CAL30001, 182 pacientes con fallo virológico tratados con anterioridad fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina (FDC) una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los resultados indican que el grupo tratado con FDC fue no-inferior al grupo tratado con abacavir dos veces al día, basado en reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva medio menos el basal (AAUCMB, -1,65 log₁₀ copias/ml versus 1,83 log₁₀ copias/ml respectivamente, 95% IC -0,13; 0,38). Las proporciones de ARN del VIH-1 < 50



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

copias/ml (50% frente a 47%) y < 400 copias/ml (54% frente a 57%) fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este estudio sólo se incluyeron pacientes tratados previamente de forma moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal.

- En el estudio ESS30008, 260 pacientes con supresión virológica en un régimen terapéutico en primera línea con abacavir 300 mg más lamivudina 150 mg, ambos administrados dos veces al día y un IP o un INNTI, fueron asignados aleatoriamente para continuar este régimen o cambiar a abacavir/lamivudina (FDC), más un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los datos preliminares a 24 semanas indicaron que el grupo tratado con FDC fue asociado con un similar resultado virológico (no-inferior) comparado con el grupo tratado con abacavir más lamivudina, basado en las proporciones de individuos con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (91% y 86% respectivamente, 95% IC -11,1; 1,9)

Eficacia comparativa con otros INTIs:

- Las revisiones sistemáticas publicadas no establecen una mejor evidencia relacionadas con una mejor eficacia y seguridad para alguna de las combinaciones. Las guías de practica clínica mencionan recomendaciones de la práctica, precisando que la elección se determina no solo por evidencia directa de la eficacia clínica comparativa, sino por la tolerancia y la toxicidad, la presencia de la co-morbilidad, el desarrollo de la resistencia viral, y consideraciones más pragmáticas tales como cantidad de tabletas y adherencia a la terapia. Se reconoce que ninguno de los regímenes disponibles suprimen el virus en forma definitiva, pero disminuye la carga viral hasta hacerla indetectable. Una consideración adicional es el deseo de 'preservar' los regímenes antirretrovirales más activos para "tratamiento posterior" en el curso de la terapia.

Otros diseños:

- La mayoría de los ensayos de abacavir ha usado la dosis de 300mg dos veces al día en combinación con por lo menos dos agentes antirretrovirales adicionales. Esta formulación se ha estudiado en varios escenarios clínicos diferentes: (1) como terapia inicial; (2) como suplente de un inhibidor del proteasa simplificando un régimen antiretroviral que está suprimiendo la replicación viral con éxito; (3) como intensificación de un régimen antiretroviral que esta fracasando; y (4) como parte de la terapia del rescate en los pacientes con rebote viral después de numerosos regímenes antirretrovirales.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

- Se ha estudiado la eficacia antiretroviral de Abacavir en terapia combinada en tres ensayos controlados aleatorizados que involucran pacientes sin tratamiento previo NAIVE (Spreen, 1999; Staszewski 2001; Jordan 2002).
- Spreen aleatorizó a pacientes naive VIH en tratamiento con tres INTIs (ABC+ZDV+3TC) vs dos INTI (ZDV+3TC) durante 48 semanas, con la opción de añadir ABC u otros agentes al faltar los esquemas a las 16 semanas. En la semana 16, el 75% de los pacientes en el brazo de ABC tenían cargas virales indetectables vs. 35% en el brazo de dos INTIs ($p < 0.001$); 74% de pacientes en el brazo de ABC mantuvieron la supresión en la semana 48.
- Staszewski comparó la potencia de la terapia con tres INTIs (ABC+3TC+ZDV) versus esquemas basados en IPs, aleatorizó a 562 pacientes naive con ABC + IDV-placebo o IDV+ABC-placebo durante 48 semanas. Todos los pacientes también recibieron Combivir (AZT+3TC). Cuando se evaluó la eficacia antiretroviral no se tomó en cuenta la carga viral inicial de los pacientes, ABC+2NRTI fue equivalente a IDV+2NRTI: 51% de cada grupo tenían carga viral < 400 copias/mL a las 48 semanas. Los pacientes con una carga viral $> 100,000$ copias/mL tuvieron mejor respuesta con indinavir (45%) versus abacavir (31%).
- Jordan dirigió un ensayo aleatorizado de diseño abierto que compara ABC con IDV, acompañado con ZDV+3TC, para estudiar la eficacia en la reducción de la carga viral y la adhesión al esquema en 329 pacientes naive. Este estudio encontró una mejor adhesión con ABC (95%) versus IDV (72% vs. 45%, $p=0.001$), así como una relación de dosis-respuesta directa entre la adhesión y la probabilidad de que la carga viral sea < 400 copias/mL a las 48 semanas.
- En un estudio de intensificación, Katlama et al (2001) aleatorizó a 185 pacientes con cargas virales detectables (encima de 400 copias/mL) en esquemas dobles y triples con abacavir o con placebo más su terapia del fondo estable durante 48 semanas. Los pacientes que recibieron abacavir tuvieron más probabilidad que aquéllos en el grupo placebo de que su carga viral sea menor de 400 copias/mL a las 48 semanas (25% vs. 5% $p, < 0.001$). Sin embargo sólo el 13% de pacientes en el brazo de Abacavir tenían CV < 50 copias/mL (vs. 0% de pacientes en grupo placebo). Aquí, también, la magnitud de la carga viral inicial jugó un rol importante, en el brazo de Abacavir, el 41% de pacientes con un CV básica < 5000 copias/mL tenían un CV < 400 copias/mL en la semana 48, vs. 9% de pacientes con un CV > 5000 copias/mL.
- Tres ensayos sugieren que el esquema triple incluyendo dos INTIs + ABC es superior a la dos INTIs en pacientes NAIVE; es posiblemente equivalente a los esquemas triples conteniendo IPs en pacientes NAIVE con carga viral inicial



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

pequeña o mediana; y es modestamente exitoso para potenciar un esquema que esta fracasando.

- Hay tres ensayos aleatorizados, de abacavir como reemplazo de inhibidores de la proteasa en esquemas estables con tres drogas supresoras (Clumeck, 2001,; Katlama-TRIZAL, 2001,; Martínez, 2002). Los tres ensayos mostraron tasas elevadas de supresión viral continua en pacientes asignados aleatoriamente a esquemas con abacavir; el estudio de Martínez mostró la eficacia de abacavir para igualar a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (efavirenz y nevirapine), cuando se usaba para simplificar los esquemas terapéuticos con IPs.
- Tres estudios retrospectivos (Khanna, 2000, Moyle, 2000, Tenorio, 2000) examinaron el uso de abacavir en pacientes previamente tratados con varios esquemas de tratamiento antiretroviral, los cuales experimentaron incremento en la carga viral "de rebote" con su régimen actual (terapia de rescate). Khanna y Tenorio mostraron una pobre supresión de la carga viral en pacientes previamente tratados. Moyle, por lo contrario, estudió pacientes NAIVE que fracasaron a esquemas basados en INNTI + IPs; al 58% de ellos se les administro terapia de rescate con efavirenz y abacavir, demostrando una CV<500copias/mL a las 24 semanas, con 97 células CD4 en promedio. En un estudio abierto de un solo brazo de ABC+ZDV+3TC en pacientes NAIVE que experimentaron rebote en la carga viral con terapia con dos INTIs, Henry et al demostraron supresión viral ligeramente exitosa a las 48 semanas, con mayor probabilidad de fracaso en los pacientes con una carga viral alta al inicio del estudio.
- Dos estudios prospectivos de diseño abierto, examinaron nuevos usos de abacavir: Kirkland encontró una tasa elevada de supresión viral en pacientes NAIVE tratados con ABC+ZDV+3TC dos veces al día, en pacientes recluidos en los cuales se observaba la administración en forma directa (DOT). Chapuis trató a 41 pacientes NAIVE con infección temprana (anticuerpos positivos, conteo promedio de CD4 en 756/mm³ y carga viral promedio en 28,000copias/mL) durante 72 semanas con esquemas de dos medicamentos, esquema de un INTI + IP (abacavir + amprenavir), encontrando que el 70% de los pacientes disminuyeron su carga viral a un valor <50copias/mL.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda conservar los regímenes que incluyen inhibidores de la proteasa (IP), usando primeramente aquellos basados en las combinaciones de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI). El resumen de los regímenes recomendados se muestra en la tabla adjunta:



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

Régimen	Consideraciones en el embarazo	Principales toxicidades
ZDV/3TC mas EFV ^a o NVP ^a	Sustituir NVP por EFV en mujeres embarazadas	- ZDV- relacionado con anemia - EFV-asociado a síntomas del SNC - Posible teratogenicidad del EFV - NVP-relacionado con hepatotoxicidad y rash severo
ZDV/3TC/ABC ^a	ABC datos de seguridad limitados	- ZDV-relacionado con anemia - ABC síndrome de hipersensibilidad
ZDV/3TC ^b mas RTV potenciado a un IP o NFV	LPV/r datos de seguridad limitada NFV: datos de seguridad dan más soporte	- ZDV-relacionado con anemia - NFV-asociado a diarreas - IDV-relacionado con nefrolitiasis - IP-relacionado con efectos adversos a nivel metabólico

- a. ZDV/3TC es la recomendación inicial para el duo de INTIs, basados en su eficacia, toxicidad, experiencia clínica y disponibilidad de formulaciones a dosis fijas. Otros duos de INTIs incluyen d4T/3TC, d4T/ddI y ZDV/ddI dependiendo de las preferencias de cada país. ZDV/d4T nunca deben usarse juntos debido a que antagonizan entre sí.
- b. RTV-PI incluye IDV/r, LPV/r, y SQV/r.

COSTO

MEDICAMENTO	FF	Dosificación	Precio Unitario	Nro tab	Precio Global
INTIs:					
ABACAVIR 300 mg	Tab	300mg/12h	S/. 3.44	2	S/. 6.88
DIDANOSINA 400 mg	Tab	400mg/24h	S/. 1.09	1	S/. 1.09
ESTAVUDINA 40 mg	Tab	40mg/12h	S/. 0.16	2	S/. 0.32
ESTAVUDINA 30 mg	Tab	30mg/12h	S/. 1.42	2	S/. 2.84
LAMIVUDINA 150 mg	Tab	150mg/12h	S/. 0.31	2	S/. 0.63
ZIDOVUDINA 300 mg	Tab	300mg/12h	S/. 0.76	2	S/. 1.52
INNTIs:					
EFAVIRENZ 200 mg	Tab	600mg/24h	S/. 1.22	3	S/. 3.66
EFAVIRENZ 600 mg	Tab	600mg/24h	S/. 3.86	1	S/. 3.86
NEVIRAPINA 200 mg	Tab	200-400mg/24h	S/. 0.33	2	S/. 0.66
IPs:					
INDINAVIR 400 mg	Tab	800mg/8h	S/. 0.76	6	S/. 4.55
LOPINAVER + RITONAVIR 133.3 mg/33.3mg	Tab	400/100mg/12h	S/. 3.96	6	S/. 23.76
NELFINAVIR 250 mg	Tab	1250mg/12h	S/. 1.95	10	S/. 19.47



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

RITONAVIR 100 mg	Tab	100mg/12h	S/. 2.44	2	S/. 4.88
SAQUINAVIR 200 mg	Tab	1000mg/12h	S/. 2.01	10	S/. 20.10

Fuente: precios de la II NEGOCIACION CONJUNTA DE PRECIOS ANTIRETROVIRALES EN LOS PAISES DE SUDAMERICA (cambio: 3.30)

EVALUACION DEL PRECIO DE LOS ESQUEMAS RECOMENDADOS POR LA OMS

MEDICAMENTOS DEL ESQUEMA: 01 + 02 + 03 + 04	PRECIO 1	PRECIO 2	PRECIO 3	PRECIO 4	VALOR ESQUEMA POR DIA (S/.)	VALOR ESQUEMA MENSUAL (S/.)	Variación de Precios
ZDV + 3TC + NVP	0.76	0.63	0.66	0	2.05	61.5	100%
ZDV + 3TC + EFV	0.76	0.63	3.66	0	5.05	151.5	+90.00 246.34%
ZDV + 3TC + ABC	0.76	0.63	6.88	0	8.27	248.1	+186.60 403.41%
ZDV + 3TC + IDV + RTV	0.76	0.63	4.55	4.88	10.82	324.6	+263.10 527.80%
ZDV + 3TC + NFV	0.76	0.63	19.47	0	20.86	625.8	+ 564.30 1017.56%
ZDV + 3TC + LP + RTV	0.76	0.63	23.76	0	25.15	754.5	+693.00 1226.89%

III. CONCLUSIONES

1. Abacavir constituye un nuevo antirretroviral inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI). En estudios en los que se evaluó en combinación con zidovudina y lamivudina (3 INTI) ha mostrado una eficacia comparable a una terapia combinada con inhibidor de proteasa en pacientes naive. En pacientes previamente tratados y pacientes con carga viral >100.000 copias/mL la eficacia ha sido inferior. la eficacia de Abacavir se basa principalmente en resultados de estudios realizados en pacientes adultos no tratados previamente, empleando un régimen de Abacavir 300 mg dos veces al día en combinación con zidovudina y lamivudina.
2. Abacavir es un medicamento que no se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente y sí en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS; su disponibilidad en el país es limitada al existir sólo 3 productos con registro sanitario vigente.
3. El perfil de seguridad de abacavir limita su utilización en pacientes con infección por HIV. La reacción de hipersensibilidad a abacavir constituye el efecto adverso más



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

”Año de la Consolidación democrática”

grave descrito en un 3% de los pacientes tratados, con una mortalidad de 1/10.000 pacientes tratados.

4. Los esquemas terapéuticos antirretrovirales que incluyen abacavir resultan por lo menos un 403% más costoso que el régimen recomendado por la OMS.
5. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de abacavir 300 mg tabletas, medicamento autorizada por la Estrategia Sanitaria ITS-VIH SIDA:
 - a. No se encuentra justificada para el inicio del tratamiento en pacientes naive.
 - b. No se encuentra justificada para el tratamiento de pacientes previamente tratados con una carga viral elevada.
 - c. No se encuentra justificada en regímenes de intensificación en pacientes que experimentan falla terapéutica con incremento “de rebote”.en la carga viral
 - d. Se encuentra justificada para el uso en pacientes adultos previamente tratados que cumplan con los siguientes criterios:
 - Experimenten reacciones adversas severas (ej: anemia por zidovudina, neuropatía por lamivudina o didanosina) que obliguen al retiro de alguno de los medicamentos de los esquemas de tratamiento, en las condiciones en la que se encuentren contraindicados todos los esquemas que incluyen a medicamentos incluidos en el PNME
 - Posean una carga viral considerada como leve a moderada.
 - Pueda proveerse monitoreo estrecho de las reacciones adversas severas que posee abacavir.
 - Hayan fracasado a tratamiento antiretroviral previo, teniendo en cuenta que no se espera eficacia con abacavir en aquellos pacientes con cepas virológicas multiresistentes a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y en forma cruzada con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

IV. BIBLIOGRAFIA

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en noviembre del 2005.
3. Organización Mundial de la Salud. 14º Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, con acceso en http://www.who.int/medicines/publications/EML14_SP.pdf
4. Ministerio de Salud. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005, con acceso en http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/degeco/PNME_2005.pdf
5. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British National Formulary N° 50. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado Noviembre 2005.
6. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Noviembre del 2005
7. Thompson – Micromedex Drug Information for the Health Care Professional, Volume 1, USP DI 24th Edition, 2005.
8. Sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del Estado (SEACE), accesado en noviembre del 2005 en <http://www.seace.gob.pe/>
9. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAUM. Accesado en noviembre del 2005.
10. EMEA Public Statement, EMEA/CHMP/202649/2004, 21 December 2004 (<http://www.emea.eu.int>).
11. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, y cols. Abacavir/Combivir (ABC/COM) is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 63.
12. Staszewski S, Keiser P, Gathe J, y cols. Comparison of antiviral response with abacavir/Combivir to indinavir/Combivir in therapy-naïve adults at 48 weeks (CNA3005). Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, California; September, 26-29, 1999. Abstract 505.
13. Ruane P, Parenti D, Hessenthaler S, y cols. The PI-sparing compact quad regimen of Combivir (COM)/abacavir (ABC)/efavirenz (EFV) is potent and well-tolerated in antiretroviral therapy (ART) naïve subjects with high viral loads: 24-week data. Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 221.
14. ANON: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. United States Department of Health and Human Services. Rockville, MD, USA. 2005. Disponible en



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>; Accesado en Febrero del 2006.

15. Blatt SP et al. Total lymphocyte count as a predictor of absolute CD4+ count and CD4+ percentage in HIV-infected persons. JAMA 1993 Feb 3;269(5):622-6
16. French N, Mujugira A, Nakiyingi J, Mulder D, Janoff EN, Gilks CF. Immunological and clinical staging in HIV-1-infected Ugandan adults are comparable and provide no evidence of rapid progression but poor survival with advanced disease. J AIDS 1999;22:509-516
17. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 'AIDS epidemic update -- December 2001.' Available at: http://www.unaids.org/epidemic_update/report_dec01/index.html
18. AIDS Drug Policy. Ministry of Health Brazil. Available at http://www.aids.gov.br/assistencia/aids_drugs_policy.htm
19. Improving access to antiretroviral therapy in Latin America. reference to Argentina program. Family Health International. Available at <http://www.fhi.org/en/aids/impact/iohiv/ioh11/ioh16.html>
20. Djomad G, Roels T, Chorba T, Diomandé F, Nkengasong J, Monga B, Maurice C, Wiktor SZ. HIV/AIDS Drug Access Initiative: Preliminary report covering the period August 1998-March 2000. Ministère de la Santé, Programme National de Lutte contre le SIDA/MST/TUB, République de Côte d'Ivoire, May 2000. Disponible en www.unaids.org/publications/documents/care/UNAIDS_DAI/cote_ivoire_drug_access_initiative.doc accesado en Febrero del 2006
21. Source: Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Touré MF, Sow PS, Faye MA, Gueye M, Lanièce I, Touré Kane TC, Liégeois F, Vergne L, Mboup S, Badiane S, Ndoye I, Delaporte E. The Senegalese government HAART initiative: an 18- month follow- up study of feasibility, effectiveness, adherence, toxicity and viral resistance. [Abstract and Poster 460-W] 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, USA, February 24 - 28, 2002.
22. d'Adesky A-C, HIV meds come to rural Haiti, The AmFAR Treatment Insider, October-November 2001 2(5):5-8. Disponible en: <http://199.105.91.6/treatment/HIV+/insidermenu.html>.
23. S. Pujari, E. Naik, A. Patel, and S. Bhagat. Safety, Tolerability, and Efficacy of Nevirapine-Based HAART amongst Antiretroviral Naive HIV-1-Infected Patients in India. Paper presented at the 9th Retrovirus Conference, Washington State Convention and Trade Center, Seattle, February 24th-28th 2002. Disponible en www.retroconference.org
24. World Health Organization. 'Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Guidelines for a public health approach'. WHO 2002.
25. National Health and Medical Research Council of Australia. How to use the evidence: assessment and application of scientific evidence. Available at: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp69.pdf>
26. Gilbert, PB et al. Virologic and Regimen Termination Surrogate End Points in AIDS Clinical Trials. JAMA 2001; 285: 777-784



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

27. Skowron, G. Base Line CD4 Cell Count, Not Viral Load, Correlates with Virologic Suppression Induced by Potent Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2001; 28: 313-319
28. Hill, AM et al. Meta-Analysis of Antiretroviral Effects on HIV-1 RNA, CD4 Cell Count and Progression to AIDS or Death. *Antiviral Therapy* 1998; 3: 139-145.
29. Babiker A et al. Human immunodeficiency virus type I RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points: a meta-analysis. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2000; 16: 1123-1133.
30. Carpenter, CCJ et al. Antiretroviral Therapy in Adults: Updated Recommendations of the International AIDS Society – USA Panel (Consensus Statement). *JAMA*: 2000; 283: 381-390
31. Gallant, JE. Strategies for Long-term Success in the Treatment of HIV Infection. *JAMA* 2000; 283: 1329-1334
32. World Health Organization. Safe and Effective Use of Antiretroviral Treatments in Adults with particular reference to resource limited settings. WHO/HSI/2000.04
33. Rutherford, GW et al. Three- or Four- versus Two-Drug Antiretroviral Maintenance Regimens for HIV Infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 1, 2002
34. Darbyshire, J et al. (AZT) versus AZT plus didanosine (ddI) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV Infected Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue I, 2002
35. Jordan et al. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002;324: 1-10
36. Spreen B, Greenberg S, Lafon S, Clumeck N, Peters B, Fischl M, Rubio R, Gould J, Boone G, West M. Ziagen (abacavir, ABC, 1592) combined with 3TC & ZDV is highly effective and durable through 48 weeks in HIV-1 infected antiretroviral-therapy-naive subjects (CNA3003). In: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections; 1999 Jan 31-Feb 4 1999; 1999.
37. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *Jama* 2001;285(9):1155-63.
38. Jordan J, P. Cahn, and A. Vibhagool for the CNA3014 Study Team. Predictors of Adherence and Efficacy in HIV-1-Infected Patients Treated with Abacavir/Combivir (ABC/COM) or Indinavir/Combivir (IDV/COM): Final 48-Week Data from CNA3014. In: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections; 2002 Feb 24-29, 2002; Seattle, WA; 2002.
39. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, Jost J, Arasteh K, Bernasconi E, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. *HIV Med* 2001;2(1):27-34.
40. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

- protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *Aids* 2001;15(12):1517-26.
41. Katlama C, Clumeck N, Fenske S, Mallolas J, Lefeuvre A, Beauvais L. Use of Trizivir to simplify therapy in HAART-experienced patients with long-term suppression of HIV-RNA: TRIZAL study (AZL30002)--24 week results. In: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001 Feb 4-8, 2001; Chicago, IL; 2001.
 42. Martinez I, D. Podzamczer, E. Ribera, P. Domingo, H. Knobel, D. Dalmau, M. Riera, E. Pedrol, L. Force, J. Llibre, F. Segura, C. Richart, C. Cortes, M. Javaloyas, M. Aranda, and J. M. Gatell. Switching Protease Inhibitors to Nevirapine (NEV), Efavirenz (EFA) or Abacavir (ABA): A Randomized, Multicenter, Open-Label, Simplification Trial. In: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 Feb 24-28, 2002; Seattle, WA; 2002.
 43. Khanna et al. Salvage therapy with abacavir plus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and a protease inhibitor in heavily pre-treated HIV-1 infected patients. *Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 2000;14:791-799.
 44. Moyle et al. Salvage therapy with abacavir plus efavirenz or nevirapine in HIV-1-infected persons with previous nucleoside analogue and protease inhibitor use. *AIDS* 2000;14:1453-1454.
 45. Tenorio AR, Irlanda IE, Narkiewicz E, Smith KY, Kessler HA, Sha BE. Efficacy and safety of the combination of efavirenz and abacavir in HIV- infected patients failing antiretroviral therapy. *Aids* 2000;14(10):1470-1.
 46. Henry K, Wallace RJ, Bellman PC, Norris D, Fisher RL, Ross LL, et al. Twice-daily triple nucleoside intensification treatment with lamivudine- zidovudine plus abacavir sustains suppression of human immunodeficiency virus type 1: results of the TARGET Study. *J Infect Dis* 2001;183(4):571-8.
 47. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, Paar D, Gensler T, Graham NM, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):511-8.
 48. Chapuis A, Rizzardì, G.P., Pantaleo, G., Lazzarin, A., McDade, H., Spreen, W., Steel, H., Vafdis, I., Meylan, P., Bart, P.A., Meuwly, J.Y., Corpataux, J.M., Weibon, C., Graziosi, C., Chave, J.P., Gallant, S. Combination Ziagen (abacavir/ABC)/amprenavir(141, APV-USAN) therapy in HIV-1 infected antiretroviral naive subjects with CD4+ counts>400 cells/microliter and plasma HIV-1 RNA>5000 copies/mL. In: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1999 Jan 31-Feb 4, 1999; 1999.
 49. Staszewski S, Katlama C, Harrer T, Massip P, Yeni P, Cutrell A, et al. A dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of abacavir alone or in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral treatment-naive subjects. *Aids* 1998;12(16):F197-202.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

50. ANON. Abacavir "les risques limitent l'utilité. La Revua Prescrire 2000;20(203):103-106.

Lima, 28 de Febrero del 2005

SVL/MHP/mhp