

La Perspectiva en Tratamientos de amfAR

Sumario

Informes sobre la 2^a Conferencia de la IAS sobre Patogénesis y Tratamiento del VIH

1 Nuevos fármacos

3 Transmisión materno-infantil

5 Grandes pérdidas en los productos en investigación de Bristol

7 Modelo brasileño del SIDA

11 Aprobación de FTC

Es difícil hallar un nuevo fármaco

por Elizabeth Paukstis

Aunque gran parte de la fanfarria de la 2^a Conferencia de la IAS (siglas en inglés de la Sociedad Internacional del Sida) sobre Patogénesis y Tratamiento del VIH celebrada este año en París se centró en las apariciones de Nelson Mandela y Jacques Chirac, una sombría certeza se hacía presente en cada plenario, foro y recepción con cata de vinos: las personas con VIH siguen necesitando nuevos fármacos.

De hecho, una de las historias más largas para dar la salida fue la del estudio CATCH, que evaluó a 1.633 personas con infección reciente en 17 países europeos (*abstract* n° LB1). El estudio demostró que el 10% de los pacientes ya eran resistentes al menos a uno de los tres tipos de antirretrovirales. Son especialmente necesarios nuevos fármacos que sean activos contra cepas resistentes.

Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, destacó estos puntos en su ponencia titulada “20 años de Ciencia del VIH”. Después de referirse a las 22 formulaciones y a

los 19 fármacos que han sido aprobados contra el VIH, Fauci describió las limitaciones y dificultades asociadas con ellos, concluyendo que “los retos de nuevos y mejores fármacos constituyen una parte importante de nuestra agenda científica para los próximos años”.

Fuera con lo viejo, bienvenido lo no tan nuevo

Una sesión de *abstracts* de última hora (*latebreaker*) incluyó presentaciones sobre dos nuevos fármacos que se encuentran en la actualidad en ensayos en humanos. Pedro Cahn, del Hospital Fernández de Buenos Aires, presentó datos sobre el SPD754 de Shire, un análogo de la citidina activo frente a aislados resistentes a los nucleósidos (*abstract* n° LB15). En un ensayo en monoterapia durante 10 días, 62 personas que no habían recibido tratamiento previo tomaron placebo o SPD754 a dosis de 400, 800, 1.200 o 1.600mg. Las cargas virales al inicio variaban entre 5.000 y 100.000 copias/ml. La caída más grande en la carga viral, de 1,65 log, se produjo en

el grupo de 1.200mg. Esta diferencia fue clínicamente significativa al compararla con el grupo placebo. No hubo cambios significativos en el recuento de CD4 y los investigadores describieron los efectos secundarios como leves o moderados y no relacionados con la dosis. La falta de respuesta en el recuento de CD4 ante el SPD754 necesitará una atenta observación en estudios a más largo plazo.

También se presentaron los resultados de un estudio que incluía el inhibidor de la proteasa en investigación de Tibotec, TMC114 (*abstract* n° LB16). Cincuenta pacientes que habían fracasado entre dos y cuatro veces con regímenes que contenían IP recibieron TMC114 potenciado con ritonavir a dosis de 300/100mg dos veces al día, 600/100mg dos veces al día o 900/100mg una vez al día. Un brazo control continuó con el régimen en fracaso. Al cabo de 14 días, las cargas virales descendieron en 1,13 log en el brazo de 900mg, 1,24 log en el brazo de 300mg y 1,50 log en el brazo de 600mg. Los efectos secundarios, descritos por los investigadores como mayoritariamente leves y no asociados con la dosis, fueron en su mayoría de carácter gastrointestinal o relacionados con el SNC. La compañía está planificando un ensayo de Fase IIb.

Aunque estos estudios pueden ser prometedores, ambos representan fármacos de clases que ya contienen varios agentes aprobados. Por tanto, se plantea otra pregunta: ¿dónde estaban los datos sobre nuevas clases de fármacos, como los inhibidores de la integrasa o los inhibidores de la entrada?

Emilio Emini, Vicepresidente de Merck para la Investigación de Vacunas, debatió el programa de desarrollo de su empresa para los inhibidores de la integrasa y las vacunas en una reunión previa a la conferencia patrocinada por la farmacéutica. Aunque informó sobre algunos resultados prometedores de un estudio en monos con L-870810, un inhibidor de la integrasa, el progreso parece ser lento. “Las observaciones preclínicas (de L-870810) requieren más investigación antes de proceder con pruebas en humanos continuadas”, aseguró Emini, añadiendo que Merck tenía varios inhibidores de la integrasa más en estadio preclínico.

De hecho, Robert Murphy, de la Universidad Northwestern de Chicago, aseguró que para muchos de los nuevos fármacos era demasiado pronto. “Hay mucho material en estadio preclínico”, afirmó Murphy, “y no está listo para ser presentado aún”. Aun así, no se han presentado datos sobre antagonistas del CCR5 que están siendo probados en humanos, como el U-427,857 de Pfizer y el SCH-D de Schering-Plough. Chris Hitchcock, de Pfizer, aseguró que los datos previos de

Fase II sobre UK-427,857 serían publicados en la Conferencia Interciencias sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia (ICAAC) en septiembre. “Presentamos muchos datos el pasado febrero en la Conferencia sobre Retrovirus. Queríamos ofrecer a la gente una imagen mucho más general, que es lo que haremos en la ICAAC, y por eso no hemos presentado nada en la reunión de la IAS.”

Daniel Kuritzkes, de la Facultad de Medicina de Harvard, Boston, también atribuyó la ausencia de datos sobre nuevos fármacos en la IAS a las fechas en que se celebra esta conferencia. “Creo que es un síntoma de una frecuencia excesiva de las reuniones”, señaló Kuritzkes. “Hubo gran cantidad de datos sobre nuevos fármacos en la Conferencia sobre Retrovirus de febrero, y sólo han pasado cinco meses desde entonces. No creo que esto refleje una falta de interés. Varias compañías farmacéuticas están desarrollando sus productos y yo no esperaré demasiado de estas compañías en este momento.”

Nueva información sobre aprobaciones recientes

Mientras que los fármacos en investigación no fueron el centro de atención de la conferencia, las ponencias sobre dos fármacos recientemente aprobados ofrecieron algunas notas informativas. Atazanavir, aprobado en junio de 2003, fue objeto de dos *abstracts* seguidos de presentación oral. Cal Cohen, de la Iniciativa de Investigación Comunitaria, Nueva Inglaterra, Boston, presentó datos sobre BMS AI424-043, en el que 290 personas que se encontraban en fracaso con un régimen con IP fueron distribuidas de manera aleatoria para tomar 400mg de atazanavir no potenciado una vez al día o Kaletra más dos nucleósidos (*abstract* n° 117). Los resultados a 24 semanas mostraron descensos de la carga viral de 2,0 log para el grupo de Kaletra y 1,7 log para el grupo de atazanavir, una diferencia que fue clínicamente significativa. Atazanavir no era tan eficaz como Kaletra, aunque los niveles medios de colesterol fueron menores en el brazo de atazanavir.

Pero los resultados a 24 semanas de BMS AI424-045, presentados por Bonaventura Clotet, del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, España, sugerían que potenciando atazanavir con ritonavir se mejoraba su eficacia sin que se potenciara el colesterol necesariamente (*abstract* n° 118). En este estudio, 347 personas tomaron tenofovir y un nucleósido más Kaletra o atazanavir potenciado con ritonavir o saquinavir. Los descensos de la carga viral fueron de 1,5 log para atazanavir/saquinavir, 1,9 log para

atazanavir/ritonavir y 1,9 log para Kaletra. Pero será importante ver cómo se desarrollan estos resultados más allá de las 24 semanas.

En un *abstract* de última hora (*abstract* n° LB2) de David Cooper, de la Universidad de Nueva Gales del Sur, Australia, otro fármaco de reciente aprobación ocupó el centro de la atención. La ponencia de Cooper demostró que T-20, aprobado en EE UU en marzo de 2003, continuaba su durabilidad después de 48 semanas de tratamiento. Investigaciones pasadas indicaban que el 33% de las personas que tomaban T-20 y el 15% de los

que tenían un régimen optimizado tenían cargas virales indetectables al cabo de 24 semanas. Después de 48 semanas, esas cifras eran del 36% y el 12%, una diferencia estadísticamente significativa.

Los estudios sobre atazanavir y T-20 sirven de recordatorio de cómo el 2003 ha sido testigo de la aprobación de tres nuevos fármacos (FTC debutó en julio). La ausencia de datos farmacológicos de Fase II/III en la conferencia de la IAS de París sugiere que el índice de aprobación de nuevos fármacos en 2004 puede tener que luchar para mantener el ritmo establecido en 2003.

Transmisión materno-infantil: más allá del nacimiento

por Kristen Kresge

Cada año, más de 800.000 niños resultan infectados por el VIH. La fuente de infección es que uno de los padres es VIH+. Sólo en Sudáfrica nacen 100.000 niños al año de madres infectadas con el VIH. Nueve años después de que la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH (TMI) adquiriera importancia en la investigación todavía se produce un alarmante número de nuevas infecciones.

La transmisión puede producirse en tres momentos: durante el embarazo, durante el parto y durante la lactancia. El riesgo de infección varía entre el 13 y el 60%, dependiendo de la población estudiada. Estudios clínicos previos, incluido el ANRS 1201 en África, demostraron que una combinación de AZT y nevirapina reducía los índices de transmisión durante el parto hasta niveles del 5%. Los ensayos sobre TMI han tenido una gran influencia en la reducción del riesgo en el parto, pero investigadores como François Dabis - que dirigió el ANRS 1201- creen que esta tasa podría reducirse más aún.

La actual prevención de la TMI se centra principalmente en la transmisión post-parto mediante la lactancia. La 2ª Conferencia de la IAS sobre Patogénesis y Tratamiento del VIH en París lideró más avances en esta área y fue un foco importante de la reunión.

La lactancia materna supone el 44% de las transmisiones de VIH, según la doctora Ruth Duati, de la Universidad de Nairobi en Kenia. La probabilidad de transmitir el virus a través de la leche materna se relaciona directamente con la situación de la madre y su carga viral: cuanto más alta sea la carga viral en sangre más virus se hallarán presentes en la leche. Algunos

estudios han mostrado que el 80% de las mujeres infectadas con el VIH tienen resultados positivos al virus en las muestras de leche.

En países más ricos, las madres infectadas por el VIH alimentan a sus hijos con leche artificial para reducir o eliminar el riesgo de transmisión. Pero esta opción no siempre es práctica en el mundo en desarrollo. Incluso en los centros urbanos de Uganda, donde las mujeres pueden permitirse la lactancia artificial y tienen acceso a agua potable, muchas siguen eligiendo la lactancia materna. Según el Dr. Pius Okong, ginecólogo del Hospital St. Francis de Kampala, Uganda, esto es debido al estigma asociado a la alimentación artificial. “Si una madre no da el pecho a su bebé, ello puede ser indicio de infección por VIH”, aseguró Okong. Incluso cuando el biberón es una opción, “no todo el mundo tiene el valor de utilizarlo”, añadió.

Puede que haya ahora un enfoque más seguro para las mujeres que utilizan la lactancia materna, basándose en los resultados del estudio SIMBA (*abstract* n° LB7): prevención de la infección materno-infantil por medio de la lactancia materna en África. Algunos clínicos administraron AZT y dDI a las madres, y 3TC o nevirapina a sus bebés desde el nacimiento hasta un mes después de interrumpida la lactancia materna; las mujeres alimentaron a sus bebés durante seis meses. El tratamiento de los bebés al mismo tiempo que recibían leche materna infectada por el VIH redujo el índice de transmisión hasta un 1%. (El estudio no encontró diferencias entre el brazo de nevirapina y el de 3TC en los 397 niños estudiados.) Estos resultados fueron sorprendentemente más bajos que los índices de transmisión observados en anteriores ensayos de TMI, los

cuales se situaban en torno al 15%. “Si vas a alimentar a tu bebé con leche materna, también es posible proteger al bebé”, aseguró Okong.

Esta estrategia de prevención exige una recomendación por parte de la Organización Mundial de la Salud antes de que se extienda su práctica. Pero Joep Lange, actual presidente de la IAS y autor principal del estudio, aconseja que se ponga en marcha en seguida esta estrategia. “Es útil en entornos en los que la lactancia materna es lo habitual”, afirma Lange. “Yo recomiendo que actuemos juntos y tratemos a las personas que necesitan medicinas.”

Una importante ventaja de la estrategia del estudio SIMBA es que se evita a la madre la toma de nevirapina, que en algún tiempo se consideró la regla de oro de la prevención de la TMI. Aunque este no nucleósido es con mucho el más conveniente, y quizás el más asequible, también limita en gran medida las opciones de tratamiento de las mujeres. Ello es debido a que la resistencia a la nevirapina se desarrolla con rapidez en la madre. En el estudio PHPT-2, también presentado en la IAS, el 19% de las mujeres tailandesas que recibieron una dosis única de nevirapina durante el parto tenía mutaciones de resistencia asociadas al fármaco (*abstract* n° 62), entre las que se incluyen la K103N, G190A y Y181C, que también confieren resistencia a otro no nucleósido, efavirenz. Los clínicos aún han de determinar cuánto tiempo persisten esas resistencias, cómo limitan las opciones terapéuticas de la madre o cómo influyen en la prevención de la transmisión del VIH de la madre a sus futuros hijos.

A pesar de la ventaja de ahorrar el uso de nevirapina, el estudio SIMBA tenía algunas debilidades. En el parto, las mujeres estaban en un estadio muy leve de la infección por VIH, con un recuento medio de CD4 de 428 y una carga viral de 400 copias/ml. Su estadio moderado de progreso de la infección se debía a que recibían terapia ARV desde la semana 36 de su embarazo. Sin saber su carga viral en el momento en que se iniciaba la terapia, queda poco clara la eficacia de esta estrategia en mujeres con una infección más avanzada.

Otra deficiencia es la limitación del tiempo de lactancia (una media de tres-cuatro meses) gracias a la intensa labor informativa por parte de los coordinadores del ensayo que animaban a las mujeres a un destete precoz. Que este destete precoz sea práctico o

culturalmente aceptable fuera del entorno del ensayo clínico es otro tema.

Según Lange, el coste no debería suponer un bloqueo a su puesta en marcha. Los bebés recibieron un equivalente a dos frascos de medicamento. “El precio real es prácticamente nulo. Es muy barato y muy sencillo”, aseguró.

El precio exacto de esta estrategia puede estar en manos de GlaxoSmithKline y Bristol-Myers Squibb. Se espera que pronto estén disponibles versiones genéricas de bajo coste de sus fármacos. La nevirapina (Viramune) ha sido ofrecida de manera gratuita desde julio de 2000 por su fabricante, Boehringer Ingelheim, en un esfuerzo para apoyar programas de TMI en países en desarrollo. Pero en realidad, pocos se han aprovechado de la oferta de Boehringer. Los investigadores de TMI especulan sobre la posibilidad de que esto sea en parte debido a la falta de infraestructura y a la falta de voz de los trabajadores sanitarios. “Está ausente la movilización comunitaria en torno a la TMI en estas regiones”, aseguró Dabis, de la Universidad de Burdeos. “Necesitamos caminar en la misma dirección a más velocidad.”

Al tiempo que se están estudiando las actuales combinaciones de fármacos, también se están explorando otras opciones, como la alimentación con leche artificial. Un estudio de Sudáfrica presentado por el Dr. David Coetzee, de la Universidad de Ciudad del Cabo, observó que cuando se repartió leche artificial gratuita a 113 mujeres de Cabo Occidental, el 95% optó por no amamantar a sus hijos (*abstract* n° 220). Él atribuyó el éxito del estudio a los grupos focales que ofrecieron soporte a las mujeres. Pero la factibilidad de este estudio está limitada por el coste de la leche artificial y los ingresos de las familias involucradas. En esta zona, el 71% de las mujeres dispone de agua potable en casa, lo cual es infrecuente en otros lugares y constituye otra barrera para la alimentación artificial.

La respuesta definitiva es que todas las mujeres de países en desarrollo tengan acceso continuo a los fármacos antivirales mucho después del parto, un elemento ausente en la mayoría de diseños de ensayos sobre TMI. Además, la drástica reducción del índice de transmisión aumenta sus probabilidades de supervivencia para que puedan atender a sus hijos. “Sería incluso mejor tratar a las madres”, afirmó Lange. “¿Por qué no reducir el riesgo a cero?”

“La respuesta definitiva es que todas las mujeres de países en desarrollo tengan acceso continuo a los fármacos antivirales mucho después del parto.”

Grandes pérdidas en los productos en investigación de Bristol

por Kristen Kresge

Muchos analistas se vieron sorprendidos cuando Bristol-Myers Squibb (BMS) anunció hace dos años que iba a comprar DuPont Pharmaceuticals por 7.800 millones de dólares. Circularon entre los inversores ciertos rumores relativos a que el precio de compra fue casi dos mil millones superior a la oferta más alta. No quedó claro de qué manera pretendía Bristol recuperar una inversión de tal envergadura. Esa cuestión parece ser incluso mayor ahora: Bristol ha abandonado uno detrás de otro toda la gama de nuevos y prometedores fármacos contra el VIH. Hasta el momento, el resultado de la anexión ha sido el aumento de la proeza comercial de Bristol al aumentar el rango de sus fármacos VIH de dosis diaria al tiempo que elimina la posible competencia que representaban los agentes en investigación de DuPont.

Deslices hacia la cuneta

En el mundo farmacéutico DuPont era un actor secundario que se estableció gracias a un rápido desarrollo y comercialización de su fármaco ARV efavirenz (Sustiva). La agresiva labor del equipo investigador de DuPont era lo que BMS necesitaba para revitalizar a sus combativos laboratorios, y muy pronto proclamó su interés en la anexión de los científicos de DuPont a su organización.

DuPont traía consigo una gama especialmente rica de fármacos ARV experimentales. La compañía disponía de un activo programa clínico para el desarrollo de las tres familias estándares de antirretrovirales: inhibidores de la proteasa, e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y no análogos de nucleósido (ITINN). Algunos de estos compuestos de “segunda generación” ya habían iniciado ensayos clínicos y se mostraban prometedores para el tratamiento de virus resistentes.

Pero Bristol ya tenía sus propios fármacos ARV que promocionar. Los análogos de nucleósido d4T (Zerit) y ddI (Videx) tenían buenas ventas y ahora están disponibles en formulaciones de dosis diaria. También hay un inhibidor de la proteasa de dosis diaria, atazanavir, que está a punto de ser aprobado por la Food and Drug Administration (FDA, siglas en inglés de la Agencia de Alimentación y Fármacos) (véase el artículo siguiente). Al añadir a este trío efavirenz, de administración una vez al día, Bristol obtenía un abanico completo de fármacos ARV para la terapia combinada y podría retar de inmediato a GlaxoSmithKline en el dominio del mercado

de los ARV.

La manera en que Bristol iba a aprovechar los fármacos candidatos de DuPont fue motivo de especulación. En el mejor de los momentos, el historial de desarrollo de fármacos de Bristol no ha sido precisamente estelar: la compañía tardó siete años en sacar atazanavir al mercado después de comprarlo a Ciba-Geigy (ahora parte de Novartis). Muchos observadores temían que los nuevos fármacos de DuPont también quedarían atascados, o incluso serían eliminados, por la presión que les suponía mostrar ingresos inmediatos derivados de la compra de DuPont, así como por motivos de comercialización. Aunque puede que los nuevos fármacos no sean opciones originales, retrasarlos sería una tremenda pérdida para el creciente número de personas con VIH multirresistente.

Directivos de Bristol mantuvieron al principio que el ITINN de segunda generación de DuPont, DPC 083, podría estar en el mercado en 2003, para servir de ayuda a aquellos para quienes efavirenz y otros ITINN ya no funcionaban. Pero DPC 083 no se encuentra a la vista y otros agentes experimentales de Dupont también se han deslizado silenciosamente hacia la cuneta.

El esfuerzo destinado a ampliar el equipo investigador de Bristol también se desvaneció con rapidez. Poco después de la compra empezaron los despidos en departamentos de DuPont que no fueran los de investigación y desarrollo, aunque ninguno de los departamentos se salvó. En noviembre pasado, Bristol anunció el cierre de todos los antiguos centros de DuPont en Delaware y despidió a la mayoría de investigadores de esos centros.

“La única cosa que aprovecharon de DuPont fue Sustiva”, afirmó el Dr. Michael Otto, Director científico de Pharmasset, una pequeña compañía de investigación de Georgia. “No conservaron prácticamente a ninguna persona”. Otto trabajó en el programa de virología de DuPont durante diez años y conocía a muchos de sus miembros.

El primero en caer

El primer fármaco prometedor en ser abandonado por BMS fue DPC 817, un potente análogo de nucleósido que estaba en estudio en Fase I. Este compuesto tenía licencia de DuPont, junto con una familia de otros compuestos de Pharmasset, un laboratorio de Atlanta fundado por el conocido creador de fármacos ARV Raouf Schinazi, de la Universidad de Emory.

Tras la compra de DuPont Pharmaceuticals, varios ejecutivos de Bristol se reunieron en el centro de DuPont en Wilmington, Delaware, para oír las presentaciones de los miembros del equipo de virología sobre la situación de sus productos en investigación. Se instruyó al personal de DuPont para que no se preocupase por el DPC 817. Bristol ya tenía dos análogos de nucleósido y estaba buscando otros. “Anunciaron que no estaban interesados”, afirmó uno de los virólogos de DuPont presente en aquella reunión.

Poco después de decidir la compra en la primavera de 2001, Bristol optó por devolver DPC 817 a Pharmasset. Sin embargo, en una reunión comunitaria en febrero de 2002, directivos de BMS informaron de que DPC 817 había sido abandonado debido a su toxicidad en animales.

“Eso es mentira”, afirmó Otto. De hecho, tras el retorno del fármaco a Pharmasset, Otto y su compañía continuaron su desarrollo y reiniciaron por su cuenta los ensayos en humanos. Otto reconoce que el fármaco no es tolerado por las ratas, pero asegura que por ahora no ha aparecido ningún aspecto obvio relativo a la seguridad en humanos.

BMS parece estar de acuerdo con Otto ahora. En una entrevista reciente, Brian Henry, Director Adjunto de Virología en Asuntos Corporativos de Bristol, aseguró que la razón de la devolución de DPC 817 a Pharmasset fue una decisión comercial basada en el “abultado” catálogo de BMS. Henry no hizo comentarios sobre informes previos sobre toxicidad del fármaco.

Dosis únicas de DPC 817 en voluntarios no pretratados dieron como resultado una caída media de 0,44log (64%) de la carga viral. Pharmasset afirma que está desarrollando este fármaco (renombrado ahora Reverset) para su uso en terapia de rescate principalmente, de acuerdo con el efecto *in vitro* sobre mutaciones del VIH resistentes a los fármacos.

Prioridad para su propio inhibidor de la proteasa

Bristol también bloqueó con rapidez el programa de inhibidores de la proteasa de DuPont en sus primeros estadios. Antes de la venta a BMS, dos inhibidores de la proteasa de segunda generación (DPC 681 y 684) completaron estudios de Fase I. Aunque no se prosiguió con estos compuestos, su progreso espoleó otro intento de encontrar inhibidores de la proteasa con actividad similar contra el VIH resistente a los actualmente existentes.

En las conversaciones iniciales entre virólogos de DuPont y ejecutivos de BMS, se reservó poco tiempo a debatir la situación del programa con inhibidores de la proteasa de cinco años de duración con participación de

50 personas. Cinco minutos, para ser exactos. “La impresión fue que tenían un IP (atazanavir), por lo que eso era de poco interés para ellos”, observó el virólogo de DuPont presente en la reunión.

Bristol ha seguido centrándose en atazanavir y ha descartado, por ahora, los inhibidores de la proteasa candidatos de DuPont. No hemos podido obtener ninguna declaración oficial respecto a su situación actual.

Cuanto más altos, mayor la caída

La historia más difícil y complicada de los productos en investigación de DuPont es DPC 083. Este fármaco fue elegido como el principal compuesto candidato a servir de respaldo a efavirenz. Era menos probable que las mutaciones de resistencia que limitaban en gran medida la potencia de efavirenz influyeran en 083. La actividad frente a virus resistentes lo convirtió en un compuesto prometedor y había muchas esperanzas de que tuviera éxito con Bristol.

Antes de la venta de DuPont, estaban en marcha dos ensayos en Fase II con 083 (DPC083-201 y -203). El estudio 203 hizo frente a múltiples complicaciones. Muchos centros no fueron capaces de inscribir el número necesario de participantes debido a unos criterios de inclusión muy estrictos. Para acelerar la selección, directivos de DuPont empezaron a cambiar el protocolo del estudio mientras el ensayo estaba en marcha. El máximo permitido de carga viral al inicio se elevó a mitad del estudio de 5.000 a 10.000 copias/ml, un umbral de la carga viral más habitual.

Pero la selección en el estudio se demoró incluso después de aumentar este límite. Aparecieron frecuentes polémicas en torno a la experiencia previa en tratamientos y la elegibilidad para el estudio. Los coordinadores del estudio se comunicaban diariamente vía telefónica con directivos de DuPont en un intento de seleccionar siete u ocho voluntarios.

El tamaño previsto del estudio era de 150, divididos por igual entre las dosis de 100 y 200mg. La dosis de 200mg sólo se evaluó en Europa debido a que la FDA estadounidense tenía dudas sobre la seguridad de esta dosis. El número total de voluntarios acabó siendo de 31. Con tan escasos participantes resultó difícil extraer datos útiles.

“Éste fue el protocolo peor escrito de todos los que dirigí. Las cosas empezaron a desbordarse y nosotros estábamos perdiendo todo contacto con la solidez científica”, afirmó un miembro de la plantilla de uno de los centros del estudio.

Sin embargo, ninguno de estos problemas salió a la superficie hasta que Bristol tomó el control. Este miembro

de la plantilla conjeturó sobre el hecho de que la calidad del estudio 203 se viera afectada por los cambios de personal que se produjeron en DuPont a medida que se aproximaba la fecha de la venta oficial.

En el estudio 203, el 45% de los voluntarios (14 de 31) fue expulsado debido a que se saltaron el protocolo. El problema fue que estos voluntarios siguieron tratamiento previo con inhibidores de la proteasa, lo que, según Bristol, les convertía en no elegibles. Todavía existe cierta confusión en este aspecto. Los responsables del centro donde se hacía el ensayo insisten en que el protocolo oficial sólo excluía a personas que hubieran abandonado el inhibidor de la proteasa debido a un rebrote viral.

Pero Bristol siguió mostrando públicamente su compromiso con el 083. Parecía, en general, a partir de éste u otros estudios, que el 083 era un fármaco potente con un perfil de seguridad similar al de efavirenz. El exantema parecía ser peor pero los efectos sobre el sistema nervioso central asociados a efavirenz parecían menos prevalentes.

Aunque este estudio en Fase II fue una chapuza, no tenía por qué ser el final del DPC 083. En una presentación oral en la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas de 2002, la investigadora de Bristol (ex-DuPont) Nancy Ruiz afirmó en sus conclusiones que estaban planificando un nuevo ensayo en Fase II.

Luego, el desarrollo del 083 fue interrumpido sin un anuncio público. “Actualmente hemos interrumpido el desarrollo del DPC 083. No seguimos adelante”, confirmó Henry esta primavera. Dijo que Bristol abandonó el 083 sencillamente “porque no se estableció su eficacia ante fracasos con ITINN”.

Ruiz había dicho a algunos clínicos que trabajaban en el estudio 203, que se exploraría otro de los cuatro

candidatos ITINN, pero al menos uno de estos médicos considera que no es probable. BMS no llegó a confirmar trabajos con ningún otro ITINN.

No mantengas las esperanzas

“BMS tenía un ámbito diferente. Se nos encaminaba hacia compuestos de segunda generación”, comentó Susan Erickson-Viitanen, antigua directora ejecutiva de Virología de DuPont Pharmaceuticals. “Creímos que Sustiva era un buen fármaco, ¿qué íbamos a hacer a continuación?” Viitanen cree que Bristol se centrará en nuevas clases de fármacos en el futuro. “Su inhibidor de la entrada es algo totalmente nuevo”, observó.

El nuevo inhibidor de la entrada de Bristol tiene un mecanismo no comprobado de acción y sigue estando en un estadio de desarrollo muy precoz. Aunque representantes de Bristol han afirmado que siguen muy comprometidos con su programa de VIH, la compañía puede haber desbaratado las mejoras más avanzadas de DuPont sobre fármacos convencionales. Bristol se encuentra inmerso en escándalos financieros, relativos a beneficios exagerados, y el precio de sus acciones ha caído en picado. Su declive financiero amenaza cualquier esperanza de que los compuestos de DuPont vean la luz algún día. Ahora, más que nunca, Bristol se muestra inclinado a proteger los beneficios de sus fármacos asentados.

Las secuelas de la situación debilitada de Bristol sacaron a la superficie esta primavera ciertos rumores de la venta de la compañía a GlaxoSmithKline. Los rumores se basaron en el aparente “acomodo” entre los productos de BMS y GSK. Pero el manejo por parte de Bristol de la adquisición de DuPont, y sus adversas consecuencias para quienes viven con VIH, es un aviso contra la concentración de la investigación y la comercialización en una corporación gigantesca.

El modelo de SIDA de Brasil: un diseño global

por Anne-christine d'Adesky

En junio de 2003, se llevó a cabo un acuerdo histórico en Washington entre dos aliados peculiares: el Presidente de EE UU George W. Bush y “Lula”, el carismático y antiguo líder laborista de Brasil, como llaman en casa al Presidente de Brasil Luiz Ignacio Lula da Silva. El dúo acordó ayudar al desarrollo de un programa nacional de tratamiento del SIDA en dos países africanos lusófonos, primero Mozambique y luego Angola. El esfuerzo recaerá en las nuevas relaciones entre EE UU, Brasil y grupos e instituciones africanos de habla lusa.

Debido al éxito de Brasil como pionero del tratamiento del SIDA en su casa, supervisará muchos de los detalles de estos programas, incluyendo una transferencia de conocimientos técnicos en cuanto a fabricación de antirretrovirales genéricos y la supervisión de su uso en países que carecen de la adecuada atención sanitaria. Los programas son parte del esfuerzo de Bush para encabezar el tratamiento contra el SIDA en las naciones africanas y caribeñas más duramente castigadas a través de su recientemente aprobado Plan de Emergencia para el Alivio del

SIDA para 5 años con un importe de 15.000 millones de dólares.

Para los brasileños, el acuerdo conjunto es la victoria más dulce hasta la fecha en el continuado esfuerzo global para ofrecer acceso universal a la atención y los antirretrovirales contra el SIDA a unos 30 millones de personas que viven en África y otras regiones en desarrollo.

Hasta el momento, EE UU ha estado muy unido a las grandes farmacéuticas en su lucha con uñas y dientes contra los directivos brasileños para prevenir la competencia de los genéricos en el ámbito de los antirretrovirales. Tras el fracaso de la negociación para obtener descuentos en los fármacos por parte de las multinacionales que ostentan las patentes, Brasil, Tailandia y Cuba optaron por fabricar genéricos.

Lo que apostaban las grandes farmacéuticas no era realmente el pequeño mercado del SIDA en África sino el más amplio sistema de patentes. Los fabricantes de los nuevos productos o procesos tienen garantizado ahora un monopolio de mercado durante 20 años según el Acuerdo sobre aspectos relacionados con el comercio con la propiedad intelectual y la salud pública (TRIP en sus siglas en inglés) auspiciados por la OMC (Organización Mundial del Comercio). Directivos de comercio estadounidenses temían que la debilitación de las normas TRIP para medicamentos ARV vitales en la lucha contra la pandemia conduciría a la competencia de genéricos en otros productos.

Brasil respondió argumentando que el artículo 68 de la ley de patentes brasileña de 1997 permitía la fabricación de genéricos con el fin de afrontar una emergencia nacional. Estos fármacos (fabricados sólo para su programa nacional del SIDA, no para exportar), no rompen la ley de patentes. En 1990, Brasil, el segundo país más poblado del hemisferio occidental, tenía una explosiva epidemia de SIDA, siendo el tiempo de supervivencia inferior a seis meses tras el diagnóstico clínico. La mayoría de ciudadanos carecían de acceso a las pruebas y los fármacos contra el VIH. En 1993, la compañía privada brasileña Microbiologics empezó a fabricar AZT genérico y en 1994, el Estado hizo lo mismo, ofreciendo AZT gratuito a través de su sistema sanitario público. Los precios de AZT cayeron de manera espectacular. En 1997, el gobierno estaba fabricando ddC y d4T, y en dos años más, tuvieron disponibles otros nucleósidos. En 2000, añadieron indinavir y luego nevirapina.

El ahorro estimado de Brasil con estos dos últimos fármacos fue de 80 millones de dólares, o el 40% del coste total de fármacos para todo el año. En el momento de producirse el reto de la OMC en 2001, los precios de los fármacos ARV habían descendido en el mercado

nacional en un 70%, igual que las muertes por SIDA. El sistema sanitario había ahorrado 677 millones de dólares y había liberado muchas camas hospitalarias. Armados con resultados tan positivos en términos coste-eficacia, Brasil fue comparado con un fiero David frente al Goliat de las grandes farmas insaciables.

Cuatro meses después de presentar la querrela, EE UU la retiró. Brasil continuó adelante la amenaza de licencia obligatoria para negociar descuentos del 40% y el 65% en antirretrovirales con patente con Roche (Suiza) y Merck (EE UU). A continuación, en noviembre, Brasil ayudó a la victoria de los países en desarrollo en la Conferencia Ministerial de las 142 naciones de la OMC en Doha, Qatar. Una nueva normativa garantizaba a las naciones más pobres el afrontamiento de emergencias nacionales mediante el derecho a practicar la importación paralela o el tema de la licencia obligatoria para la importación o fabricación de fármacos genéricos.

Pero el acuerdo de Doha sólo constituyó una victoria parcial debido a una cláusula que prohibía las exportaciones y que exigía a los países el desarrollo de la capacidad para fabricar sus propios genéricos, algo de lo que todos ellos carecen. En 2002, miembros de la OMC vuelven a fracasar en la resolución de este obstáculo. Aunque 31 países han puesto en práctica las directrices de tratamiento y prevención de Brasil, sólo Guyana ha adoptado su modelo de genéricos. La cláusula de Doha ha impedido de manera eficaz que el resto del mundo siguiera los pasos de Brasil en el tema de genéricos.

“¿Por qué no ha adoptado ningún país esta estrategia? Necesitamos el acuerdo de los países”, aseguró Paolo Teixeira, el saliente jefe del programa de SIDA del Ministerio de Sanidad Brasileño. “Sólo podemos decir que algunos países han intentado tenerlo en cuenta y se detuvieron por miedo a la presión de EE UU.” Para los países muy pobres, la amenaza de suspender la ayuda extranjera es una arma muy eficaz.

La presión de la exportación

La oposición de EE UU no es la única razón de la resistencia global a la producción de genéricos. En realidad, la fabricación de antirretrovirales de calidad no es barata ni fácil, incluso para los países más ricos. Exige una inversión importante, una base de manufactura industrial y una gran capacidad técnica. Aparte de los programas estatales de Brasil, Tailandia y Cuba, sólo media docena de compañías privadas de la India y China cumplen los criterios para la fabricación de píldoras. Globalmente, no muchos pueden siquiera producir la materia prima necesaria. Algunos analistas predicen que unos cuantos países en desarrollo podrán fabricar antirretrovirales genéricos teniendo en

cuenta su actual capacidad industrial y su experiencia. Los genéricos también son un negocio competitivo, en especial cuando el fabricante local de fármacos contra el SIDA no está bien establecido. Incluso cuando las compañías tienen éxito, los precios de los genéricos pueden no ser más baratos que los fármacos importados.

En vista de esta realidad, ha habido una creciente demanda internacional a Brasil para que exporte no sólo su conocimiento técnico sino también sus fármacos de alta calidad. Pero incluso ante la posible aprobación por parte de la OMC, eso no será fácil. Brasil todavía importa el 80% de su materia prima de la India, lo cual resulta muy costoso. “Muchos fármacos podrían producirse en Brasil y un gran número de ellos no están sujetos a patente”, afirmó el Dr. Norberto Rech, jefe del departamento de tecnología del gobierno. La actual producción antirretroviral nacional, agregó, “es insuficiente para cubrir las necesidades nacionales”.

Seis de los 17 laboratorios públicos fabrican 15 fármacos contra el SIDA y Brasil espera añadir cuatro más en 2005, incluidos dos nuevas combinaciones de “dosis fija”, y pronto nuevos fármacos de dosis establecida para la tuberculosis y la malaria. Pero debe comprar 13 antirretrovirales más a compañías privadas, nueve de los cuales son de importación. Un único fármaco de marca importado (Viracept-nelfinavir) consume un 27% del presupuesto actual para fármacos contra el SIDA.

La agencia reguladora de fármacos de Brasil ha aprobado la calidad de los antirretrovirales de producción propia, pero la OMS no ha llevado a cabo ninguna inspección de control de calidad de los laboratorios o fábricas estatales, lo cual es un paso decisivo para que un fármaco sea incluido en su lista de fármacos aprobados. Está prevista una inspección llevada a cabo por la OMS a finales de este año en Far Manguinhos, la planta de genéricos del Estado. Aunque Rech y Teixeira declinan hablar de exportaciones de fármacos, a los ojos de un extraño da la impresión de que Brasil se está preparando para esta posibilidad.

“No romperemos las patentes”, insistió Teixeira. “Nos estamos centrando en la transferencia de tecnología. Nuestra pregunta ahora se centra en cómo resolver la resolución de Doha para los países en desarrollo sin capacidad para la producción. Estamos intentando conseguir que la OMC adopte una resolución, por ejemplo, por la que Paraguay pueda adoptar la licencia obligatoria y pida a Brasil que produzca para ellos como forma de vencer estas barreras.”

Con Bush promocionando su nueva agenda internacional sobre SIDA, afirmó Teixeira, hay indicios de que EE UU aceptará esa normativa, pero los críticos aseguran

que esa revisión no servirá de mucho ya que los países todavía seguirán careciendo del poder político para solicitar licencias obligatorias para importaciones de genéricos. En septiembre, la OMC se reunirá de nuevo en Cancún, donde se espera una confrontación al mismo tiempo que una resolución.

Mientras se espera una decisión de la OMC, Brasil ha invertido 1 millón de dólares para poner en marcha 10 plantas nacionales de producción de antirretrovirales, cinco en América Latina y el Caribe, y cinco en África. Está trabajando en estrecha relación con la OMS para desarrollar estos proyectos piloto. Teixeira, un duro negociador, también ha sido impulsado a colaborar con el nuevo director de la OMS, el Dr. Jong-Wook Lee, en el objetivo de la agencia de tratar a 3 millones de personas hasta el 2005. Teixeira empezó en mayo el desarrollo de un plan global escalado para la prevención y atención del SIDA basado en el modelo de Brasil. En julio, Lee le nombró Director de Programas del SIDA de la OMS para poner en práctica este plan. Para entonces, Brasil empezaba a transferir tecnología y a enviar equipos de Far Manguinhos para la formación de técnicos en Guyana y Mozambique. El nuevo acuerdo Bush-Lula es parte de esta nueva era de cooperación.

“Utilizaremos esto como una especie de aprobación de la política brasileña”, declaró Teixeira respecto de la campaña conjunta EE UU-Brasil. “Estamos situando esto en el ámbito público como una señal de que la OMS, la nueva administración y el gobierno americano oficialmente (tras ciertas dudas) me han dado su apoyo. Vamos a utilizarlo porque entendemos que no es fácil gastar este dinero (15.000 millones de dólares). Necesitarán ayuda de la OMS, de Brasil, de las ONG (organizaciones no gubernamentales).”

Mobilización de la sociedad civil

Con la mirada puesta sobre Brasil, la cuestión sigue siendo: ¿qué utilidad tiene su alardeado modelo contra el SIDA en países pobres? Después de todo, los genéricos sólo son parte de su éxito. El programa contra el SIDA de Brasil fue construido sobre un sistema de salud descentralizado y unificado que ofrece atención y fármacos gratuitos para todos. Enlaza prevención con atención y tratamiento, y favorece campañas y estrategias innovadoras. El gobierno no sólo distribuye condones, sino que ayudó a financiar una fábrica de condones en la selva amazónica utilizando látex recolectado de árboles de caucho vivos. Respalda campañas explícitas de sexo más seguro en los medios de comunicación y ha ampliado la educación sobre SIDA en escuelas públicas primarias, con la salud general y la educación sexual como temas curric-

ulares. Aunque Brasil cuenta con estrictas leyes contra el uso de drogas ilegales, el gobierno apoyó la reducción de daños y los programas de rehabilitación para adictos. Estas políticas progresistas reflejan una apertura general de la sociedad brasileña a temas como la sexualidad y el uso de drogas duras que son más tabú en otros lugares. La sensibilización sobre el SIDA es alta en Brasil en la actualidad.

Según Teixeira, el programa nacional refleja la movilización de un amplio sector de la sociedad civil y de las ONG que, desde el principio, contemplaron la batalla del SIDA a través de una lente de derechos civiles y humanos. Estos derechos son importantes para una sociedad que hace poco ha experimentado una redemocratización. En 1988, los brasileños se deshicieron de una dictadura militar de 20 años y elaboraron una nueva constitución, y luego adoptaron su sistema universal de atención sanitaria. En 1991, se puso en marcha el acceso universal a los antirretrovirales. Un año más tarde, los brasileños se libraron de otro presidente acusado de sumergirse en las arcas nacionales. Este compromiso político con activistas gays y sociedad civil se extendió al SIDA. Hoy en día, un puñado de activistas, incluido Teixeira, mantiene posiciones clave en los programas gubernamentales sobre SIDA.

“El programa del SIDA en su totalidad funciona muy bien y yo le brindo todo mi apoyo, pero siempre repito que eso es así porque estuvimos ahí desde el principio”, explicó Ezio Tavora dos Santos Filho, director del Grupo Pela Vida (Grupo por la Vida), una ONG SIDA de Río de Janeiro, gay público y activista VIH-positivo, que puede testificar respecto a una difícil batalla: “Los activistas comunitarios estaban ahí para impulsar al gobierno a hacer algo. La gente se moría como moscas y nosotros sencillamente odiábamos al gobierno por ello. Si yo iba a cualquier hospital y decía que tenía SIDA, me ponían en la calle”. La homofobia, afirman los activistas, se encontraba detrás de la demorada respuesta inicial de Brasil ante la epidemia y les indujo a buscar medios legales para afrontar la discriminación.

El papel desempeñado por la iglesia también es diferente en Brasil que en cualquier otro lugar de América Latina. Alrededor del 75% de los ciudadanos son católicos y muchos pertenecen a un ala progresista de la iglesia que incluye a los radicales teólogos de la liberación dedicados a la ayuda a los pobres. Estos grupos religiosos han apoyado los esfuerzos de prevención del SIDA del gobierno, contrarrestando la oposición de una minoría de católicos conservadores y de grupos evangélicos protestantes.

Una imagen alentadora

Hoy en día, 600.000 brasileños viven con VIH, la mitad de la cifra predicha hace una década. Doscientas cin-

cuenta personas están recibiendo atención y 130.000 reciben antirretrovirales, la mayoría de ellos en triterapia. En el ámbito nacional, existen 70 laboratorios de diagnóstico que analizan la carga viral y las células T 3 veces al año a aquellos que están en tratamiento. Oficialmente, cualquier persona que tenga un resultado positivo y que se inscriba en el sistema sanitario público es apto para recibir fármacos y atención gratuitos. El programa también ofrece profilaxis con antirretrovirales a las mujeres embarazadas y trabajadores sanitarios en caso de exposición accidental al VIH.

Los últimos resultados nacionales siguen siendo positivos, lo que demuestra que los brasileños con SIDA siguen beneficiándose de la terapia al ver su salud restituida con rapidez y una vuelta a la productividad. La mayoría de pacientes que están en tratamiento son tratados en régimen de consulta externa y esto ha contribuido a mejorar su calidad de vida y a ahorrar fondos al sistema sanitario.

La mayoría también tiene una buena adhesión a su régimen terapéutico. Un estudio realizado en abril mostró la existencia de un índice de resistencia del 6,6% entre los casos recién diagnosticados en Brasil, muy lejos de las cifras de resistencias en EE UU (15-26%), Gran Bretaña (14%), España (23-26%) o la vecina Argentina (15,4%). Se esperaba la aparición de algunas resistencias en Brasil debido a la monoterapia con AZT y a regímenes con dos nucleósidos que se utilizaban antes de 1995 y 1996, cuando se introdujeron los inhibidores de la proteasa. Pero esto son buenas noticias ya que ello demuestra que la pobreza o la falta de infraestructura no confiere automáticamente resistencias, algo que muchos críticos todavía citan como argumento para retener el tratamiento a los países pobres.

En la región, efectos secundarios como la lipodistrofia (una alteración metabólica que provoca una desfigurante redistribución de la grasa corporal) constituyen un problema en aumento. Los índices no son tan altos como en EE UU o Europa occidental, pero aun así son motivo de preocupación, asegura Teixeira. Sin embargo, Brasil ha mostrado su lado más humano ayudando a aquellos que sufren de lipodistrofia grave a recuperar un aspecto saludable cubriendo el coste de la cirugía estética facial o la liposucción.

Un caso inconcluso

La imagen generalmente de color rosado de Brasil tiende a disimular las brechas, aunque éstas existen y reflejan graves obstáculos. La pobreza de Brasil, aseguran los profesionales sanitarios, siguen limitando la provisión generalizada de la sanidad, sobre todo en áreas rurales. “Es muy importante recordar que tuvimos grandes progresos

pero no solucionamos la situación al completo”, declaró Teixeira. “Tenemos algunos problemas importantes relativos al acceso y la prevención, y me temo que no se solucionarán en cinco años, sobre todo aquellos que dependen de la situación económica del país.”

Otro reto es la prueba. Aproximadamente el 20% de la población brasileña se ha sometido a la prueba del VIH, una cifra impresionante en un país que cuenta con 170 millones de habitantes. Pero eso todavía deja a cuatro de cada cinco ciudadanos que aún no conocen su estado serológico. El gobierno está promocionando el aumento de la prueba voluntaria, sobre todo en mujeres embarazadas, la mitad de las cuales se somete acualmente a la prueba. “Esto es inaceptable”, admitió Teixeira.

Las prisiones constituyen otro problema. Una estimación del 15%-20% de la población reclusa de 200.000 personas es positiva al VIH. Las condiciones en el interior son terribles, afirma Teixeira, con un gran hacinamiento y con instalaciones inadecuadas para ofrecer cuidados o fármacos a los reclusos con VIH o SIDA.

Mientras tanto, los activistas sostienen que el acceso universal a la atención está contemplada sobre el papel, pero la realidad puede ser diferente. “Oficialmente, lo que el gobierno asegura de que todo el mundo que necesita medicamentos se encuentra en tratamiento no es cierto”, afirmó dos Santos Filho. “Si estás enfermo y no vives en Río o Sao Paulo, u otra ciudad importante, tardarás algún tiempo en obtener los fármacos. No hay medicamentos en las farmacias de los centros de salud pública; hay medicamentos para la cantidad de personas que está inscrita, pero para los nuevos casos pueden tardar meses.”

Para los residentes en áreas rurales, el enorme tamaño de Brasil es un impedimento. “El único hospital de referencia de SIDA en el estado de Amazonas es Manaus”,

declaró dos Santos Filho. “Conocemos casos de personas que tenían que viajar 10 días para llegar a Manaus a recoger su tratamiento.”

Por último, la estructura financiera descentralizada del sistema de salud tiene sus límites. Se ha hecho más fácil conseguir antirretrovirales pero no otros fármacos financiados por el Estado para infecciones oportunistas, malaria o hepatitis. “Es poco consistente debido a que la mayoría de los 27 estados no aportan ningún dinero”, alegó dos Santos Filho. “La malaria en este país es horrible. Conocí personas que tuvieron malaria 12 veces en Manaus, una ciudad grande en el medio de la selva amazónica. En febrero hubo 40.000 casos en el área urbana.”

Las ONG de SIDA están empezando a trabajar con grupos que combaten la tuberculosis y otras enfermedades para cubrir este hueco. “Durante mucho tiempo, el SIDA era visto como el pariente rico de las enfermedades”, dijo Ana Paola Prado, de Arco Iris, una ONG de SIDA en Brasilia. “Hoy en día, estamos empezando el movimiento contrario, un verdadero movimiento para el control social de la salud como un todo.”

Aunque sea imperfecto, el modelo brasileño es un compás útil para otros. Su tesis central está a disposición de todas las sociedades: un compromiso con la salud como derecho civil, y la defensa o creación de leyes que protejan a los ciudadanos más vulnerables de la discriminación. Activistas por la democracia y contra el SIDA, grupos religiosos progresistas, líderes del congreso y profesionales sanitarios de talento también desempeñan roles muy importantes. “El éxito de la experiencia brasileña es debido a que fue construido por muchas manos”, puso de relieve Prado. “No tenemos el mejor modelo del mundo, pero nuestro modelo responde a las demandas de Brasil.”

La aprobación de FTC aporta otra formulación de toma única

por Kristen Kresge

Menos de dos semanas después de que la FDA (siglas en inglés de la Agencia de la Alimentación y el Medicamento) de EE UU aprobara un inhibidor de la proteasa para el tratamiento del VIH, otro fármaco obtuvo la aprobación para su comercialización. Emtriva, también conocido como emtricitabina o FTC, se aprobó el 2 de julio y pasa a engrosar la clase de nucleósidos existente.

FTC representa otro paso más hacia regímenes ARV más sencillos y tolerables. Al igual que atazanavir (Reyataz), aprobado el mes pasado, se trata de un tratamiento de dosis única disponible en una cápsula única de 200mg.

FTC, descubierto inicialmente en la Universidad de Emory, estuvo en desarrollo por parte de Triangle Pharmaceuticals hasta que Gilead Sciences compró la compañía a principios de año. Con la aprobación de FTC (y tenofovir a principios de 2001), Gilead se ha convertido en un importante actor en el mercado de los fármacos ARV en los dos últimos años.

La estructura de FTC es parecida a la de 3TC (lamivudina o Epivir) y un ensayo de Fase III mostró que la potencia y seguridad de ambos fármacos era sorprendentemente similar. En el estudio FTC-303 de un año de duración, vol-

untarios con una triple combinación estable que contenía 3TC, fueron distribuidos de manera aleatoria para cambiar a FTC o continuar con 3TC. De los 294 pacientes que realizaron el cambio, el 67% (197/294) tenía carga viral por debajo de 50 copias/ml, en comparación con el 72% (105/146) de los que continuaron con 3TC.

Las similitudes van más allá de su estructura. El perfil de toxicidad de FTC parece idéntico al de 3TC, aunque su perfil completo de seguridad todavía está por definir. Igual que 3TC, la dosificación de FTC debe ajustarse para personas con problemas renales, los cuales puede que eliminen el fármaco con mayor lentitud. FTC también tiene actividad frente al virus de la hepatitis B, por lo que los clínicos deberían tener en cuenta su administración a pacientes coinfectados con VIH/VHB.

Por desgracia, la similitud de FTC y 3TC también se traduce en un perfil de resistencias parecido. La principal mutación que produce la resistencia a 3TC (M184V) también provoca resistencia a FTC. Por esta razón, cualquiera que haya tenido fracaso terapéutico con 3TC también obtendrá menos beneficios de FTC. Este hecho limita la potencia de FTC en el tratamiento de personas muy pretratadas, en las que es muy habitual la exposición previa a 3TC, aunque algunos estudios han mostrado que es beneficioso continuar tomando 3TC incluso cuando se han desarrollado resistencias. A pesar de que se puede obtener una menor reducción de la carga viral, estos fármacos siguen teniendo un peso importante, según el Dr. Michael Saag, director de la Clínica de VIH de la Universidad de Alabama en Birmingham.

Y a pesar de la equivalencia de FTC y 3TC, algunos clínicos previenen contra este fármaco denominándolo un fármaco “a mí también”, lo que implica que no ofrece beneficios específicos sobre ninguno de los fármacos existentes. “Cada nuevo fármaco aprobado añade algo a nuestra capacidad para cuidar a nuestros pacientes a largo plazo”, aseguró el Dr. Donald Abrams, del Hospital General de San Francisco.

El rasgo distintivo de FTC es su estabilidad una vez dentro del organismo. Después de cada dosis de FTC, la

concentración de fármaco se mantiene alta durante al menos 38 horas, en comparación con las 13 horas de 3TC. “Es probable que la pérdida de una dosis de FTC no constituya un peligro importante”, afirmó Saag. “Es algo más permisivo que el 3TC, y ante tantas cosas que les hacen parecidos, uno se puede inclinar por un fármaco con vida media más larga.” Pero Saag también alertó que no es deseable que los pacientes se salten dosis de ninguna medicación antirretroviral.

En reuniones comunitarias, representantes de Gilead reconocieron que el perfil de potencia y de resistencia de FTC no garantiza un precio superior al de los fármacos existentes, que es la tendencia de precios de los nuevos fármacos. Por tanto, Gilead no espera mayores beneficios de FTC sólo. Valorado en algo más de 250 dólares al mes, FTC se sitúa al mismo precio que el 3TC.

Pero Gilead espera recoger beneficios espectaculares mediante la reformulación de FTC y su inhibidor nucleótido tenofovir. Esta única cápsula una vez al día podría competir con el popular Combivir (AZT/3TC), que se toma dos veces al día. GlaxoSmithKline fabrica Combivir y lo vende por debajo de los 600 dólares al mes. Tenofovir sólo se vende por unos 455 dólares al mes.

Gilead confía en lanzar su combinación de fármacos a principios de 2005 y está en conversaciones con la FDA para elegir los estudios de equivalencia necesarios para su aprobación. La compañía ya ha desarrollado una cápsula única que contiene ambos fármacos y confía en que la fabricación no retrasará la disponibilidad ni influirá en el precio de la combinación de FTC/tenofovir.

Un estudio patrocinado por Gilead (934) que comparaba FTC, tenofovir y efavirenz con Combivir y efavirenz inicia su fase de inscripción este verano. Abbott también está llevando a cabo un estudio para comparar Kaletra (tomado una o dos veces al día) con FTC y tenofovir. Se espera que los resultados preliminares del estudio a 24 semanas aparezcan este otoño. Mientras tanto, FTC es una opción más sencilla, aunque no extraordinariamente única, en el arsenal anti-VIH. “Es una versión de acción más prolongada del 3TC”, aseguró Saag. “Yo lo utilizaría exactamente de la misma forma.”

amfAR[™]

AIDS RESEARCH

Servicios de Información sobre Tratamientos

Gretchen Schmelz
Director y Editor del Programa

Elizabeth Paukstis
Editor del *amfAR Global Link*

Kristen Kresge
Redactora

Melissa Laurie
Asistente Editorial

Bernard Boey
Webmaster / Director de Arte

W. Keith Henry
Asesor Médico

Grafismo / Diseño
Raoul Norman-Tenazas
Yolande Hunter

Traducción al español

Grupo de Trabajo sobre
Tratamientos de VIH (gTt)
Barcelona, España
www.gtt-vih.org

Traducción al francés

Haiti Medical
Rochester, NY

Traducción al chino

President Translation
Service Group International

©2003. Todos los
derechos reservados.