

MEDICAMENTOS CONTRA LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS MEDICAMENTOS, BAJO EL MICROSCOPIO

Fuentes y precios de los fármacos contra la DR-TB.

Marzo de 2011.

(Resumen)



La tuberculosis (TB) es una enfermedad curable que continúa acabando con la vida de cerca de 1,4 millones de personas¹ en el mundo cada año, y es la causa principal de muerte en personas con VIH/sida en África². De los 9,4 millones de nuevos casos de tuberculosis que se producen cada año, 440.000³ son formas de la enfermedad multirresistente a los medicamentos (MDR-TB). En la última década, en torno a cinco millones de personas desarrollaron este tipo de TB, pero menos del 1% tuvieron acceso a tratamientos⁴ adecuados, y 1,5 millones murieron.

DR, MDR, XDR: múltiples caras de la tuberculosis resistente a los medicamentos

El término tuberculosis resistente a los medicamentos (DR-TB por sus siglas en inglés) se utiliza para describir cepas de tuberculosis que muestran resistencia a uno o más medicamentos comunes de primera línea. La tuberculosis multirresistente a los medicamentos (MDR-TB por sus siglas en inglés) se define como la TB resistente a la isoniacida y a la rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos más potentes. Los pacientes que han sufrido tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB por sus siglas en inglés) están infectados con cepas de MDR-TB que son también resistentes a medicamentos de segunda línea, entre los que se incluye al menos uno del tipo de las fluoroquinolonas, y al menos uno de los siguientes tres medicamentos de segunda línea inyectables (capreomicina, kanamicina y amikacina).

Problemas que afectan a los fármacos contra la DR-TB

Este informe proporciona una visión general de los medicamentos contra la DR-TB disponibles, y proporciona información relevante sobre cada producto, incluidas sus fuentes, su calidad y su precio. Esta información puede ayudar a proveedores de tratamiento, programas de tratamiento y centrales nacionales de compras en la toma de decisiones en materia de suministros. Su propósito es arrojar luz sobre una serie de problemas importantes que dificultan el acceso a los medicamentos

Los medicamentos analizados en este informe son aquellos fármacos clasificados como grupos 2-5 en las Guías de la Organización Mundial de la Salud de 2008 para la Gestión Programática de la Tuberculosis Resistente a los Medicamentos. Algunos problemas tienen más relevancia para algunos tipos de medicamentos que para otros.

GRUPOS	MEDICAMENTOS
Grupo 1 – Agentes orales de primera línea	isoniacida*, rifampicina*, etambutol*, pirazinamida*, rifabutina*
Grupo 2 – Agentes inyectables	kanamicina, amikacina, capreomicina, estreptomina*
Grupo 3 – Fluoroquinolonas	moxifloxacina, levofloxacina, ofloxacina
Grupo 4 – Agentes bacteriostáticos orales de segunda línea	etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona, ácido para-aminosalicílico (PAS)
Grupo 5 – Agentes de dudosa clara eficacia	clofazimina, linezolid, amoxicilina/clavulanato, tioacetazona, imipenem/cilastatina, isoniacida en dosis altas*, claritromicina b

*Este informe no incluye agentes orales o agentes inyectables de primera línea, ni isoniacida en dosis altas.

Obtención de medicamentos contra la DR-TB

En respuesta a una necesidad cada vez mayor de tratamiento de la DR-TB, y para prevenir que se desarrollen futuras resistencias por el uso indebido de medicamentos contra la DR-TB, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y sus socios en la Alianza Stop TB crearon el Comité Luz Verde (Green Light Committee - GLC) en 2000. La función principal de dicho comité ha sido hacer una evaluación técnica de las propuestas de proyectos para tratamientos contra la DR-TB, y darles “luz verde” si cumplen con ciertos requisitos. Los proyectos aprobados obtienen entonces acceso a medicamentos de calidad garantizada a precios reducidos. Desde hace algunos años, estos han sido adquiridos a través del Servicio Mundial de Medicamentos (Global Drug Facility - GDF) patrocinado por la OMS.

Actualmente, a los programas que no cuentan con la aprobación del GLC no se les permite dirigirse al Servicio Mundial de Medicamentos para acceder a medicamentos de calidad garantizada por la OMS. Desde hace casi una década, solamente el 13% del mercado estimado de medicamentos contra la DR-TB se canaliza a través de este servicio. En 2010, solo se admitieron 6.000 pacientes en programas de tratamientos aprobados por el GLC, frente a un número estimado de 440.000 nuevos casos y 150.000 muertes⁵.

1. Fuentes de calidad limitadas

Existen pocos productores con garantía de calidad. Para muchos medicamentos contra la DR-TB, como la capreomicina, la protionamida, la terizidona, el PAS y la clofazimina, solo existe una fuente¹ de calidad garantizada. Para otros, entre los que se encuentran la etionamida, la moxifloxacina y el PAS-Sodio, solo existen dos fuentes de calidad garantizada. Aunque ha habido algunos avances recientes –con un descenso del número de productos con un solo proveedor, de 11 en 2008 a 4 en 2011⁶– el suministro de todos estos medicamentos es extremadamente vulnerable a interrupciones.

El ejemplo de la kanamicina ilustra los riesgos. En el pasado, varios fabricantes registraron la kanamicina para uso en Estados Unidos, aunque con excepción de uno de ellos, todos cesaron posteriormente la producción por la caída de la demanda en los países ricos. En la actualidad, solo hay tres fuentes con garantía de calidad identificadas. De ellas, la primera se vio obligada a suspender la producción por la reubicación de su proveedor de ingredientes farmacéuticos activos en 2009. La segunda sufrió también un problema de suministro en 2011 y cesó su producción, dejando los programas en manos de un tercer fabricante con capacidad limitada, hasta el punto que su producción está exclusivamente dedicada a proveer al GDF (Servicio Mundial de Medicamentos), dejando a otros programas de tratamientos contra la DR-TB sin fuentes de calidad garantizada.

Existen numerosos fabricantes de fármacos en Rusia, India, China y otros países que producen medicamentos contra la DR-TB, pero se desconoce si pueden cumplir con los requisitos de la OMS y con las estrictas normas de las autoridades reguladoras. Parte del problema que implica que existan tan pocas fuentes de calidad garantizada podría resolverse si los fabricantes mejoraran el cumplimiento con los estándares de calidad reconocidos internacionalmente y facilitaran informes de los productos para una evaluación de calidad.

¹ A efectos de este informe, los fármacos de calidad garantizada son aquellos incluidos en la lista de productos precalificados de la OMS o aprobados por estrictas autoridades reguladoras, tales como la Agencia Estadounidense de Alimentos y Medicamentos. Dicha aprobación de calidad es un requisito de los donantes que financian programas de MDR-TB, tales como UNITAID o el Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la TB y la Malaria.

Las fuentes de ingredientes farmacéuticos activos son limitadas. El aumento de los proveedores de calidad garantizada para algunos medicamentos contra la DR-TB se debe en gran medida a las dificultades en la producción de ingredientes farmacéuticos activos (API). Para varios medicamentos, como la capreomicina y la kanamicina solo se ha identificado un proveedor de API de calidad garantizada. En el caso de la capreomicina, todos los productos acabados de calidad garantizada identificados en este documento dependen de una única fuente de API, lo que hace una vez más que el suministro total de capreomicina sea extremadamente vulnerable a la interrupción. En un estudio reciente para el GDF se señalaba que el abastecimiento de API era vulnerable en medicamentos como la amikacina, la kanamicina, la protionamida y la clofazimina⁷.

2. Precios poco accesibles

El precio del tratamiento de la DR-TB varía considerablemente, ya que debe individualizarse en función del perfil de resistencia a los medicamentos de cada paciente. Los medicamentos adquiridos vía GLC/GDF cuestan entre 4.400 y 9.000 dólares por paciente para un curso de tratamiento estándar de 18 a 24 meses. Para medicamentos comprados fuera de GLC/GDF, los precios pueden ser incluso más altos. A modo comparativo, el tratamiento de primera línea contra la tuberculosis cuesta 19 dólares por paciente para un curso de tratamiento de seis meses⁸. Cuando se trata de TB sensible a los medicamentos, y más aún si se trata de TB resistente a los medicamentos, al precio de los fármacos deben añadirse costes importantes de recursos humanos para la atención médica y psicológica, y el tratamiento para contrarrestar los efectos secundarios. El coste del tratamiento de la DR-TB es considerablemente más caro, lo que supone una barrera que dificulta su ampliación a más pacientes que lo necesitan.

Estos precios son un reflejo de la insuficiente competencia de mercado entre múltiples productores, tanto a nivel de producción de API como de productos acabados. Son también una consecuencia de la limitada demanda de medicamentos para la DR-TB, ya que con volúmenes bajos, los fabricantes no pueden lograr las economías de escala necesarias para reducir los precios. Esta es un área en la que una nueva prueba diagnóstica, que permita una diagnosis más eficiente y rápida de los pacientes con DR-TB, aumentará la demanda de medicamentos antituberculosos de segunda línea.

El precio de cuatro fármacos tiene un gran peso en el coste total de un régimen de tratamiento de la DR-TB.

Los costes totales del régimen de tratamiento de la DR-TB están determinados particularmente por la capreomicina, la moxifloxacina, el PAS y la cicloserina.

En la mayoría de los medicamentos contra la DR-TB, las patentes no suelen ser un factor determinante en los altos precios, ya que estos fueron desarrollados hace tanto tiempo, que las patentes de la mayoría de ellos han expirado. No obstante, la moxifloxacina es una notable excepción: hasta la fecha, el monopolio de Bayer ha mantenido altos los precios.

Los precios de algunos medicamentos contra la DR-TB aumentaron considerablemente entre 2001 y 2011, incluidos los de fármacos obtenidos a través del GDF para programas de tratamiento aprobados por el GLC. Este es el caso de la amikacina, (la fuente más asequible en 2011 cuesta ocho veces más que la fuente más asequible en 2001), la kanamicina (seis veces más), la cicloserina y la capreomicina (ambas tres veces más).

En el caso de la kanamicina, el alza en el precio se debe a que el GDF recurrió a Meiji, después de que problemas de suministro afectasen a la producción de versiones más asequibles. En el caso de la capreomicina y la cicloserina, el alza en el precio se explica por el hecho de que Eli Lilly ha cesado la producción, poniendo así fin a los precios subvencionados que ofrecía al GLC. Desde 2003, la compañía estadounidense ha participado activamente en la transferencia de tecnología a fabricantes de genéricos, y quienes los producen ahora cobran precios substancialmente más altos.

3. Niños y personas con VIH, desatendidos

Los niños quedan particularmente desatendidos. Al menos entre el 10 y el 15% del total de casos de TB que se producen cada año afecta a niños, y puede darse por hecho que un porcentaje similar de los nuevos casos de DR-TB se da también entre este colectivo⁹. Sin embargo, solamente dos de los fármacos que figuran en este informe, (amikacina y levofloxacina) han sido desarrollados como formulaciones pediátricas, y no son ampliamente accesibles. Esto obliga a los proveedores de tratamiento que intentan tratar a los niños a manipular formulaciones adultas, partiendo o triturando comprimidos para aproximarse a las dosis requeridas, lo que conlleva un riesgo importante de administrar dosis excesivas o insuficientes. Además, los datos sobre seguridad y eficacia en niños solo han sido establecidos para tres de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la DR-TB.

Las interacciones entre los medicamentos contra la DR-TB y los fármacos para el tratamiento del sida son también desconocidos en gran medida. Hay muy poca información valiosa sobre la interacción de los medicamentos contra la DR-TB con los fármacos antirretrovirales utilizados para el tratamiento del VIH/sida¹⁰. Esta no ha sido la prioridad para los desarrolladores de medicamentos contra el VIH, ya que la coinfección VIH-TB es en la actualidad poco frecuente en los países ricos. Esto es particularmente problemático, dado que hoy en día la TB es la principal causa de muerte en personas con VIH/sida¹¹.

I+D de tuberculosis: una larga historia de abandono

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos (DR-TB) causan a menudo efectos secundarios intolerables, que pueden incluir vómitos intensos, depresión, alucinaciones y pérdida de audición. Hasta hoy, se han llevado a cabo muy pocas investigaciones, siquiera para determinar el uso adecuado de los medicamentos ya existentes. De hecho, el tratamiento actual para la DR-TB se basa principalmente en la experiencia y la opinión de los expertos, y no en estudios o ensayos clínicos, existiendo un gran número de “zonas grises” donde las opiniones de los expertos pueden entrar en conflicto¹².

Con tantas quejas relacionadas con el tratamiento de la DR-TB, muchos dirigen su mirada a los proyectos de investigación y desarrollo (I+D) en busca de un nuevo régimen de tratamiento para responder a estos problemas. Sin embargo, la I+D de tuberculosis ha sido descuidada durante décadas, ya que la enfermedad afecta principalmente a los países en desarrollo y, por lo tanto, no representaba un mercado lucrativo para la industria farmacéutica.

Tras una situación de virtual estancamiento durante casi 40 años, ha habido avances alentadores en materia de medicamentos contra la TB en los últimos años¹³. Por el momento, todavía no ha salido ningún medicamento nuevo al mercado. Se espera que el TMC 207 de la compañía Tibotec obtenga una rápida aprobación para su uso en el tratamiento de la DR-TB a partir de 2012¹⁴. No obstante, serán necesarios ulteriores estudios para determinar si este nuevo medicamento permitirá la retirada de otros fármacos más antiguos, y hasta qué punto podrá acortarse el tratamiento.

El objetivo actual de la Alianza contra la TB, la asociación para el desarrollo de productos líder en la I+D de medicamentos contra esta enfermedad, es encontrar un nuevo régimen menos prolongado para el tratamiento tanto de la TB resistente (DR-TB) como de la TB multirresistente a los medicamentos (MDR-TB), que sea al mismo tiempo compatible con el tratamiento del VIH¹⁵. Aunque existe un amplio acuerdo respecto a este objetivo a medio y largo plazo, cabe preguntarse si dicho objetivo puede lograrse dentro de plazos razonables. La prioridad más urgente debe ir encaminada a mejorar el tratamiento de la MDR-TB, teniendo en cuenta la duración, la toxicidad y la limitada eficacia del tratamiento actual.

También es crucial conseguir que el tratamiento actual de la DR-TB sea lo mejor tolerado posible por los pacientes. Esto implica la realización de estudios sobre la manera de aliviar los peores efectos secundarios causados por los medicamentos existentes; por ejemplo, buscando la forma de espaciar la ingestión de fármacos, optimizar las dosis, desarrollar formulaciones alternativas y más fáciles de utilizar, y estudiar su utilización en niños y personas con VIH.

Conclusiones: romper el círculo vicioso

Con un número insuficiente de pacientes en tratamiento, la demanda de medicamentos para la DR-TB es baja, y el mercado para el desarrollo y producción de estos fármacos sigue siendo poco atractivo. Esto crea un círculo vicioso, ya que el suministro limitado de medicamentos contribuye, a su vez, a dificultar la expansión del tratamiento de la DR-TB. Mientras la demanda se mantenga baja, especialmente la de medicamentos de calidad garantizada por la OMS, existen pocos incentivos tanto para que nuevos productores entren en el mercado, como para que los ya existentes inviertan en cumplir las normas de calidad de la OMS o en aumentar su capacidad de producción. La inseguridad del suministro debida a retrasos o interrupciones en las entregas, como en el caso de la kanamicina en 2010, tiene como consecuencia que los programas sean más prudentes que ambiciosos en cuanto al número de personas a tratar que se marcan como objetivo, lo que supone un desincentivo directo para la expansión del tratamiento. La falta de tratamiento de la DR-TB fomenta además la propagación de la enfermedad.

La baja demanda de medicamentos contra la DR-TB se debe también a las dificultades que entraña su diagnóstico: sólo el 7% de los 440.000 nuevos casos de MDR-TB fueron detectados en 2008. A día de hoy, hacen falta hasta tres meses para determinar con precisión el perfil de resistencia a los medicamentos de un paciente, y el diagnóstico de la TB es particularmente complicado en personas con VIH/sida y en niños.

No obstante, una nueva herramienta diagnóstica basada en la tecnología molecular, Xpert MTB/RIF, podría ayudar a romper este círculo vicioso, acortando drásticamente el tiempo necesario para determinar si alguien tiene TB en 90 minutos. También puede determinar si un paciente es resistente a uno de los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la TB. Aprobada en diciembre de 2010 por la OMS, la prueba se está aplicando en programas de MSF en 15 países este año. Si el uso de la prueba Xpert MTB/RIF se ampliara, la mejora en el diagnóstico podría contribuir al aumento de la demanda que se necesita para que el mercado de medicamentos contra la DR-TB resulte más atractivo para los fabricantes y desarrolladores de fármacos. Esto, a su vez, podría incentivar la entrada en el mercado de nuevos proveedores dispuestos a cumplir las garantías de calidad de la OMS, y hacer que disminuyan los precios.

También se necesitan intervenciones encaminadas a estimular el mercado de medicamentos para el tratamiento de la MDR-TB:

- **El Servicio Mundial de Medicamentos** (GDF) debería dejar de restringir la venta de fármacos de calidad garantizada a los programas aprobados por el Comité Luz Verde (GLC). Todos los programas de tratamiento deberían tener la posibilidad de adquirir fármacos de calidad garantizada.
- El GDF debería desarrollar y llevar a cabo las actividades marcadas en su "Hoja de ruta para la expansión del tratamiento de la MDR-TB"¹⁶ que enumera una lista de intervenciones en el mercado para atraer a nuevos proveedores. Esto incluye un compromiso de compra por adelantado que proporcione a los fabricantes órdenes de pedido vinculantes a largo plazo que actúen como incentivo financiero para el aumento de la producción, y la ampliación de las reservas de rotación existentes con el fin de disminuir el plazo de tiempo hasta que los países reciben los fármacos.
- **Los fabricantes y desarrolladores de medicamentos** deberían invertir en la producción y precalificación por parte de la OMS de los medicamentos ya existentes contra la DR-TB, incluyendo formulaciones pediátricas y anticipándose a una expansión del tratamiento a nivel internacional.
- Los laboratorios que desarrollan medicamentos y que invierten actualmente en el desarrollo de nuevos fármacos contra la TB deberían probar sus compuestos en poblaciones de pacientes con DR-TB. Debería realizarse el máximo esfuerzo para que los nuevos fármacos estuvieran disponibles lo antes posible, a través del uso compasivo y de programas de acceso ampliado.
- **Los países afectados por la TB** deberían hacer del tratamiento de la DR-TB una de sus prioridades, invirtiendo en el aumento de la capacidad de diagnóstico, e incrementando drásticamente el ritmo de admisión de pacientes en los programas de tratamiento. Los modelos innovadores basados en el tratamiento comunitario, que permiten llegar a más pacientes y mejorar la atención, están dando buenos resultados y deberían ser apoyados¹⁷.

- Los países afectados por la TB deberían comprometerse a adquirir únicamente medicamentos de calidad garantizada. Esto no sólo beneficiará a los pacientes y actuará contra el desarrollo de resistencias, sino que también ayudará a crear mayores economías de escala para los productos de calidad garantizada.
- Se necesita apoyo al más alto nivel en los países con mayor incidencia de casos, a fin de garantizar el registro por vía rápida de fármacos para la DR-TB o mecanismos ágiles para su importación.
- **Los donantes** tienen un papel importante que desempeñar a la hora de orientar y apoyar financieramente las intervenciones en el mercado necesarias para mejorar el suministro internacional de medicamentos contra la DR-TB y reducir los precios.
- El apoyo de los donantes no deja de ser fundamental para garantizar la ampliación internacional del tratamiento, aunque muchos países con alta incidencia de TB han contribuido y deben seguir contribuyendo con recursos importantes a los programas de tratamiento de la MDR-TB. Se calcula que son necesarios 16.200 millones de dólares entre 2010 y 2015 para apoyar el tratamiento en los 27 países más afectados¹⁸.
- Los donantes deberían apoyar proyectos de investigación dirigidos a definir un régimen de tratamiento de la DR-TB mejor y menos prolongado con la inclusión de nuevos medicamentos.

Informe completo en inglés en:

http://www.msfacecess.org/fileadmin/user_upload/diseases/tuberculosis/DR_TB_UnderMicroscope_March2011_final.pdf

¹ Blanc L, Falzon D, Fitzpatrick C, Floyd K, Garcia I, Gilpin C, et al. Control Mundial de la Tuberculosis: Informe de la OMS de 2010. [Online]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010. [citado el 14 de Marzo de 2011]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf

² Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. AIDS 2001;15:143-52.

³ Control Mundial de la Tuberculosis: Informe de la OMS de 2010. *ibid*

⁴ Salmaan Keshavjee, M.D., Ph.D., y Paul E. Farmer, M.D., Ph.D. Picking Up the Pace — Scale-Up of MDR Tuberculosis Treatment Programs. [Online]. New England Journal of Medicine, 4 de noviembre de 2010; 363:1781-1784. [citado el 14 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1010023>

⁵ Control Mundial de la Tuberculosis: Informe de la OMS de 2010. *ibid*

⁶ Stop TB Partnership. Road Map for MDR-TB scale up: The Global Drug Facility. [Online]. Stop TB Partnership, 2010, Nov. [citado el 14 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/plan_strategy/GDF%20ROADMAP%20FOR%20MDR%20TB%202010%20Final.pdf

⁷ Dahlberg. Analysis of the 2nd line TB drugs market and the feasibility of advanced purchase commitments. Noviembre de 2010.

⁸ Stop TB Partnership. The Global Drug Facility Product Catalogue. 2011 [citado el 14 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp

⁹ TDR. Childhood tuberculosis: addressing a forgotten crisis. [Online] 2011 enero 14. [citado el 14 de marzo de 2011] Disponible en <http://apps.who.int/tdr/svc/news-events/news/paediatric-tb>

¹⁰ Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents. AIDS: 20 de Febrero de 2009 - Volumen 23 – Nº 4 - p 437-446 Katherine M.Coyne, Anton L. Pozniak, Mohammed Lamorde, Marta Boffito. http://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2009/02200/pharmacology_of_second_line_antituberculosis_drugs.1.aspx

¹¹ Mukadi YD, et al. *ibid*

¹² Resist-TB. [Online] 2011. [citado el 14 de marzo de 2011] Disponible en: www.resisttb.org

¹³ Grupo de Trabajo sobre nuevos medicamentos para tratar la TB. En la cadena de desarrollo: Ver por fase. [Online] [citado el 14 de marzo de 2011] Disponible en: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>

¹⁴ David McNeely and Andreas Diacon personal communication. IUATLD Conference, Berlín. Noviembre de 2010. Disponible en <http://uwclh.conference2web.com/content/187>

¹⁵ Alianza contra la TB. Más que nunca: Informe Anual 2010. [Online] 2010. Disponible en: http://www.tb Alliance.org/downloads/publications/TBA021_AR2010.pdf

¹⁶ Stop TB Partnership. Road Map for MDR-TB scale up. *Ibid*.

¹⁷ Médicos Sin Fronteras. Scaling-Up Diagnosis Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis in Khayelitsha: An Integrated, Community-based Approach. Marzo de 2011. Disponible en: <http://www.msf.org.za>

¹⁸ Control Mundial de la Tuberculosis: Informe de la OMS de 2010. *ibid*