

PROGRESO DE LOS FÁRMACOS EN FASE DE DESARROLLO: AYER Y HOY

John Hawes

El tema de los fármacos antirretrovirales en fase de desarrollo se abordó hace tres años en *BETA* (véase “Los fármacos anti-VIH/SIDA en fase de desarrollo: Informe de la situación” en la edición de Verano/Otoño de 2002). En ese artículo se pedía a las compañías farmacéuticas que aseguraran “un caudal constante de métodos innovadores y asequibles para tratar la infección por el VIH”. ¿Se está logrando este objetivo?

Un ambiente de progreso

El signo más obvio de progreso es la llegada al ámbito clínico de una nueva clase de medicamentos, los inhibidores de la entrada, con la aprobación de T-20 (enfuvirtida, Fuzeon) en marzo de 2003. Esta clase de inhibidores de la entrada incluye varias subclases de medicamentos—los inhibidores de la unión, los antagonistas de correceptores y los inhibidores de la fusión como T-20—que impiden que el VIH acceda a las células (consulte el apartado siguiente y la sección “Nuevas clases de antirretrovirales” a continuación). La aprobación del primer medicamento perteneciente a una nueva clase de antirretrovirales es un paso adelante en el tratamiento y un signo de esperanza para futuros avances.

Otro modo de evaluar los cambios en el desarrollo de fármacos en los últimos años es hacer un seguimiento de la situación actual de los que se mencionaron en el artículo de 2002. Entre ellos destacaban algunos medicamentos nuevos o reformulaciones de fármacos existentes que se consideraban casi listos para su aprobación, además de dos nuevos compuestos que acababan de llegar a la etapa de desarrollo clínico avanzado (Fases II/III de estudio).

Con cierta sorpresa, vemos que todos estos fármacos ya están aprobados y todos menos uno se están empleando ya en el entorno clínico (consúltelos más abajo). Tipranavir (Aptivus) recibió la aprobación acelerada de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) el pasado mes de junio (véase la sección “Notas

breves” en la pág. 3). El d4T de liberación prolongada (estavudina, Zerit XR) se aprobó en diciembre de 2004, pero aún no se ha puesto a la venta.

Situación actual de los fármacos que eran prometedores en el año 2002

- 3TC QD, una vez al día (lamivudina, Epivir) – INTI (Inhibidor Nucleósido de la Transcriptasa Inversa)
Aprobado en junio de 2002
- T-20 (enfuvirtida, Fuzeon) – inhibidor de la fusión
Aprobado en marzo de 2003
- atazanavir (Reyataz) – IP (inhibidor de la proteasa)
Aprobado en junio de 2003
- FTC (emtricitabina, Emtriva) – INTI
Aprobado en julio de 2003
- fosamprenavir (Lexiva) – IP
Aprobado en octubre de 2003
- d4T, liberación prolongada (estavudina, Zerit XR) – INTI
Aprobado en junio de 2004, pero no disponible todavía para uso clínico
- tipranavir (Aptivus) – IP
Aprobado en junio de 2005

En el ámbito de los fármacos en fase de desarrollo, a menudo pasan desapercibidos los compuestos que no superan la etapa de investigación preclínica, o los que parecen prometedores en los estudios preclínicos pero caen en los primeros ensayos con seres humanos por problemas

farmacológicos, de eficacia o de seguridad. Ese fue el caso de muchos antirretrovirales que estaban presentes en el año 2002 y fueron desestimados más adelante. Sin embargo, algunos medicamentos experimentales han sobrevivido y, siguiendo los pasos de los que hemos mencionado anteriormente, podrían ser aprobados en los próximos años. Mientras tanto, este informe se centrará en los fármacos que han pasado a la etapa final de desarrollo previa a la aprobación (Fase III) y en la lista de nuevos compuestos que estaban en desarrollo clínico en mayo de 2005. (Para las últimas noticias sobre fármacos que han entrado posteriormente a la fase de desarrollo, consulte las "Notas breves" de la pág. 3).

Clases tradicionales de antirretrovirales

Entre las tres clases de antirretrovirales tradicionales, hay 12 compuestos nuevos en los ensayos clínicos más avanzados: seis INTI, cuatro INNTI (Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Inversa) y dos IP (consulte la pág. 31). Los más adelantados son el INTI Reverset (anteriormente D-d4FC), el INNTI capravirina (anteriormente AG-1549) y el IP TMC-114, todos ellos en la Fase III de estudio.

Reverset es un análogo de la citidina como el 3TC (lamivudina, Epivir) y el FTC (emtricitabina, Emtriva). Al igual que muchos otros fármacos de las tres clases tradicionales de antirretrovirales, Reverset tiene el objetivo de atacar las cepas de VIH que son resistentes a las terapias actualmente aprobadas, así como el virus natural (sin mutaciones). En las personas VIH positivas sin experiencia terapéutica, el uso de Reverset solo y una vez al día ha logrado reducciones máximas de la carga viral, entre 1,2 y 2,3 logocopias en diez días. En otro ensayo con una monoterapia de diez días, se evaluó el efecto de Reverset sobre ocho individuos que ya habían probado otros INTI y cuya terapia no era eficaz para suprimir el VIH. La carga viral media antes del tratamiento con Reverset era de 4,53 logocopias/ml. Al finalizar los diez días de estudio, el descenso medio de la carga viral fue de 0,8 logocopias, y cuatro de los ocho sujetos lograron bajar su carga viral a menos de 400 copias/ml.

Capravirina es un INNTI con una potente actividad contra el VIH, incluso contra las cepas con la mutación K103 (el cambio genético que crea resistencia ante todos los fármacos de la clase de INNTI). Hace algún tiempo, la FDA detuvo los estudios con capravirina por la aparición de vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), pero después reanudó la autorización para continuar los ensayos clínicos. Las investigaciones de la Fase II han mostrado que la capravirina puede lograr una supresión viral duradera en algunos sujetos, aunque un reciente

ensayo que evaluó la adición de capravirina a un régimen estándar de IP no reveló diferencias significativas entre los individuos que recibieron capravirina y los que no la tomaron a las 48 semanas de tratamiento. Sí se apreció algún indicio de que la capravirina era más eficaz en sujetos con resistencia al 3TC y al AZT, pero es necesario confirmar este punto. En el presente, se están llevando a cabo varios estudios clínicos en Fase II y III.

Últimas noticias: El 1ro. de julio, Pfizer anunció que suspendería el desarrollo clínico de capravirine. Investigaciones recientes demostraron que este INNTR experimental no ofrece ningún beneficio importante sobre los tratamientos ya existentes, y que las interacciones con otros medicamentos anti-VIH probablemente dificulten el uso de capravirine.

TMC-114 es un inhibidor de la proteasa con actividad contra el VIH resistente a los IP. TMC-114 parece eficaz en personas VIH positivas que no han obtenido respuesta con tratamientos anteriores de IP si se refuerza con una pequeña dosis de ritonavir (TMC-114/r) para aumentar su potencia. Un análisis provisional con datos de 24 semanas procedentes de dos ensayos que están utilizando diferentes dosis en 497 personas con experiencia terapéutica mostró que TMC-114/r produjo una respuesta virológica significativamente mejor (un descenso de más de 1,8 logocopias con respecto al nivel basal) que los tratamientos optimizados con otros IP de comparación. Al cabo de 24 semanas, el 47% de los sujetos que recibieron 600/100 mg de TMC-114/r dos veces al día lograron reducir la carga viral por debajo de 50 copias/ml; las tasas de supresión viral en los grupos de 400/100 mg una vez al día, 800/100 mg una vez al día y 400/100 mg dos veces al día fueron del 30%, 31% y 38% respectivamente. Dos terceras partes de los individuos tratados con TMC-114/r cuyas terapias incluyeron también T-20 lograron una carga viral por debajo de 400 copias/ml. Este régimen podría ser muy valioso como terapia de salvamento, la cual actualmente permite muy pocas opciones. Estos ensayos continuarán durante 96 semanas más, y otro ensayo nuevo está entrando en la Fase III de estudio.

Nuevas clases de antirretrovirales

Hasta la fecha, solamente se ha aprobado un medicamento (el inhibidor de la fusión T-20) que no pertenezca a las tres clases de antirretrovirales tradicionales. Aunque continúan las investigaciones para desarrollar fármacos de otras clases, casi todos los compuestos que han superado la Fase I de estudio funcionan como inhibidores de la entrada, entre ellos varios inhibidores de la unión y antagonistas de los correceptores que están ya en la Fase II de estudio. El inhibidor de la maduración PA-457 también se

Clases más recientes de antirretrovirales*

INHIBIDORES DE LA ENTRADA

La entrada del VIH en un linfocito CD4 es un proceso de tres pasos:

1. El VIH debe unirse al receptor de la proteína del CD4 sobre la superficie de la célula anfitriona
2. El VIH debe acoplarse a un correceptor secundario (CCR5 o CXCR4) situado en la superficie celular
3. El VIH debe fusionarse con la célula para introducirse en ella y hacer copias de sí mismo

INHIBIDORES DE LA UNIÓN

bloquean la unión del VIH a la proteína del CD4

ANTAGONISTAS DE LOS CORRECEPTORES

bloquean la unión del VIH a los correceptores CCR5 o CXCR4

INHIBIDORES DE LA FUSIÓN

impiden que el VIH se una a la célula

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

interrumpen la actividad de la integrasa, una de las tres enzimas del VIH—junto con la proteasa y la transcriptasa inversa—que el virus necesita para multiplicarse

INHIBIDORES DE LA MADURACIÓN

hacen que el VIH en el interior de los linfocitos CD4 forme copias defectuosas que no sean capaces de infectar a otras células

** de todas esas clases y subclases, solamente un fármaco—un inhibidor de la fusión—ha sido aprobado hasta la fecha.*

encuentra en la Fase II, y a finales de junio Gilead anunció un nuevo ensayo en Fase I/II de su inhibidor de la integrasa, GS-9137.

El único fármaco en fase de desarrollo que pertenece a una clase de antirretrovirales reciente y que ha alcanzado la Fase III es el inhibidor de la entrada maraviroc (anteriormente llamado UK-427,857). En concreto, el maraviroc es un antagonista del correceptor CCR5 (consulte el apartado) y parece ser muy potente. En personas VIH positivas que estaban comenzando una terapia antirretroviral, el tratamiento con maraviroc se ha asociado a un descenso de la carga viral de 1,42 logocopias en un plazo de sólo diez días. Otros datos preliminares indican que será necesario realizar ajustes de dosis cuando este fármaco se combine con otros antirretrovirales por sus interacciones medicamentosas farmacocinéticas (consulte “Interacciones medicamentosas y terapia antirretroviral” en la pág. 17).

Las investigaciones en laboratorio han mostrado que el VIH resistente al maraviroc parece sensible a otros antagonistas de correceptores. En estos momentos se están realizando los estudios en Fase II/III sobre maraviroc en individuos con y sin experiencia terapéutica.

Comentario

En los últimos años, el desarrollo de antirretrovirales ha logrado mejorar el tratamiento general de la enfermedad, con menos carga de pastillas, reformulaciones más prácticas de fármacos existentes, politerapias en dosis prefijadas y terapias más eficaces, en especial para los sujetos que no han probado muchos medicamentos. Pero cada paso adelante parece lento. Tras la reciente aprobación de tipranavir, no se ha presentado ningún otro medicamento a la FDA para su aprobación. Solamente uno—TMC-114, de Tibotec—estará disponible a través de un programa de acceso ampliado (PAA) para pacientes con pocas opciones terapéuticas (consulte la sección “Notas breves” en la pág. 3).

¿Y qué podemos decir de las soluciones innovadoras y asequibles que pedimos en el artículo del año 2002? Los posibles inhibidores de la entrada adicionales podrían suponer un gran avance en el tratamiento del VIH/SIDA. Sin embargo, igual que sucede con el T-20, es probable que sean bastante caros. Otra respuesta ha sido la mejora farmacocinética, o refuerzo de los IP aprobados (consulte “Interacciones medicamentosas y terapia antirretroviral” en la pág. 17). Este enfoque extrae provecho de los fármacos que ya están aprobados y que se conocen bien y los hace más potentes o cómodos o ambas cosas a un tiempo. Sin embargo, la estrategia de refuerzo de los IP se ha visto limitada por la actual necesidad de emplear ritonavir (Norvir) como agente de refuerzo, ya que solamente puede adquirirse a través de una compañía farmacéutica (Abbott) que aumentó drásticamente el precio en un 400% en diciembre de 2003. Todos esperábamos que a fecha de hoy las investigaciones hubieran logrado un fármaco de refuerzo más económico y accesible.

Aunque desde el año 2002 sí se han observado ciertos progresos en el desarrollo clínico de fármacos experimentales, los responsables de financiar y llevar a cabo la investigación sobre el VIH deberían moverse para ir más allá de los objetivos actuales y pasar de manejar mejor esta infección a hacer realidad su curación.

John Hawes (jhawes7@comcast.net) es escritor y redactor de temas científicos y escribe con frecuencia sobre el VIH/SIDA.

Situación de los antirretrovirales bajo investigación en fase de desarrollo clínico

Etapa clínica	Clases tradicionales de antirretrovirales			Nuevas clases de antirretrovirales			
	INTI	INNTI	IP	IE*	IM	II	Otros**
Fase I	D-FDOC MIV-210	695634 KP-1212 DOT (timidina de dioxolano)	GSK-640385 Ro-033-04649	AMD-070 (CA) PRO-140 (CA) BMS-378806 (AI) AMD-3100 SP01A		C-2507 GS-9137 (JTK-303)	HGTV-43 VRX-496 BAY 50-4798
Fase II	alodudina (MIV-310) elvucitabina (beta-L-Fd4C) SPD-754 (DOTC) amdoxovir (DAPD) racivir	etravirina (TMC-125) calanolida A TMC-278	AG-1859	TNX-355 (AI) BMS-488043 (AI) PRO-542 (AI) vicriviroc (SCH-D) (CA) GW-873140 (CA)	PA-457		
Fase III	Reverset (D-d4FC)	capravirina	TMC-114	maraviroc (UK-427,857) (CA)			

IE, inhibidor de la entrada; IM, inhibidor de la maduración; II, inhibidor de la integrasa.

* Subclases de inhibidores de la entrada mostradas: **IU**, inhibidor de la unión; **AC**, antagonista de correceptores. No hay ningún compuesto de la subclase de inhibidores de la fusión en desarrollo clínico activo.

** Excepto los tres compuestos mencionados en Fase I, todos los fármacos de "otras" clases nuevas están en las etapas preclínicas.

Extracto bibliográfico

Hammond, J.L. and others. Long-term virologic response to capravirine in HIV-infected, NNRTI-experienced patients. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago. September 14–17, 2003. Abstract H-871.

Hawley, P. and others. Absence of risk of vasculitis in a HIV population taking capravirine—results of an active monitoring plan. 14th International AIDS Conference. Barcelona. July 7–12, 2002. Abstract TuPeB4549.

Katlama, C. and others. Efficacy of TMC114/r in 3-class experienced patients with limited treatment options: 24-week planned interim analysis of 2 96-week multinational dose-finding trials. 12th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston. February 22–25, 2005. Abstract 164LB.

Muirhead, G. and others. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected ARV combinations on the pharmacokinetics of a single oral dose of UK-427,857 in HIV+ subjects. 12th CROI. Abstract 663.

Murphy, R.L. and others. Tolerance and potent anti-HIV-1 activity of Reverset following 10 days of monotherapy in treatment-naïve individuals. 11th CROI. San Francisco. February 8–11, 2004. Abstract 137.

Murphy, R.L. and others. Tolerance and anti-HIV activity of Reverset following 10 days as add-on therapy to current regimens in treatment-experienced HIV-infected individuals. 44th ICAAC. Washington, DC. October 30–November 2, 2004. Abstract H-1130.

Pesano, R. and others. 24 week safety, tolerability, and efficacy of capravirine as add-on therapy to nelfinavir and 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients failing a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. 12th CROI. Abstract 555.

¡¡Atención!!

Si recibe paquetes de BETA en su trabajo para distribuirlos entre clientes o empleados

¡COMUNÍQUESE CON NOSOTROS! HÁGANOS SABER SI:

- recibe muchos o pocos ejemplares
- su domicilio es incorrecto
- recibe BETA en un idioma que sus clientes o empleados no utilizan
- desea recibir BETA en inglés y en español

Tfno: 415-487-8060
E-mail: beta@sfaf.org