



Foro Español de Activistas en Tratamientos (FEAT)
Madrid, 05 de mayo de 2009

Asisten por FEAT:

Xavier Franquet
Juanse Hernández
Xavier Pretel
Diego García
Marta Pastor
Francisco Ibáñez
Julio Gómez
Udiárraga García
Gonzalo Mazuela
Joan Tallada
Eva Gabarre
María José Clement
Carlos Varela
Ernesto Delgado

Médicos externos invitados:

Gregorio Martín, *Médico Responsable de la Unidad de Tratamiento y Estudio de las Dependencias de Cruz Roja Española, Comunidad de Madrid.*

Josep Mallolas, *Consultor de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona*

Informe Redactado por Gonzalo Mazuela
Foro Español de Activistas en Tratamientos (FEAT)
Madrid, 05 de mayo de 2009

Sumario:

1.- Aspectos prácticos de las nuevas terapias en adicciones. *Dr. Gregorio Martín, Médico Responsable de la Unidad de Tratamiento y Estudio de las Dependencias de Cruz Roja Española, Comunidad de Madrid.*

2.- Actualización sobre el diseño de terapias en VIH y en coinfección con el virus de la hepatitis C. *Josep Mallolas, Consultor de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona*

Aspectos prácticos de las nuevas terapias en adicciones.
Dr. Gregorio Martín, Médico Responsable de la Unidad de Tratamiento y Estudio de las Dependencias de Cruz Roja Española, Comunidad de Madrid.

En el año 1979, un psiquiatra español entró en contacto con Cruz Roja (Comunidad de Madrid) firmándose un convenio entre dicha institución, Ayuntamiento de Madrid y Ministerio de Sanidad (FONAS), con el fin de abrir un dispositivo asistencial para la atención a drogodependientes. A finales de los años 70 y principios de los 80, en España todavía no estaban implantados los programas de atención a drogodependencias como los conocemos en la actualidad. Tras ese contacto, se abrió este centro, cuando aún no existía un Plan Nacional de Drogas, tampoco planes autonómicos, ni municipales. Desde entonces el Dr. Martín ha trabajado en este campo de atención a drogodependientes.

Hoy en día existen en la comunidad de Madrid aproximadamente unas 15 mil plazas para el tratamiento de las drogodependencias con sustitutivos de opiáceos. Desde el año 2000 en el centro en el que trabaja actualmente en Cuatro Caminos, centro público y gratuito, se trata a las personas con problemas de adicciones (heroína, alcohol, cannabis, psicoestimulantes, etc.) por un equipo multidisciplinar. El objetivo de dicho centro no es exclusivamente la asistencia, si no la creación de un espacio de reflexión en materia de las drogodependencias, así como la implantación de programas de investigación. Por lo que siempre que se daba la oportunidad de implantar un nuevo tratamiento en experimentación, los investigadores trataban de que se fijaran en este centro.

Entre los nuevos tratamientos, el que finalmente se ha seguido utilizando en este centro es la buprenorfina, un agonista parcial de los receptores de opiáceos del cerebro.

Hay diferencias entre las sustancias que son agonistas, antagonistas o agonistas parciales. La ejemplificación de este tipo de sustancias, para que quede más claro, podría ser una lámpara y tres bombillas. Para que una sustancia sea agonista, antagonista o agonista parcial tiene que cumplir dos propiedades: que reconozca y tenga afinidad por el receptor (hoy en día la ciencia conoce los receptores del alcohol, del tabaco y los opiáceos). El concepto agonista, que no es solo para los receptores opiáceos, es una sustancia que se introduce en una determinada zona y es capaz de reproducir las acciones de una sustancia madre.

Retomando el ejemplo de la lámpara, supongamos que tenemos un casquillo hueco y tres bombillas. La primera, tiene afinidad con el receptor, es decir, se introduce en el casquillo, se aprieta y se enciende, es decir, tiene afinidad con el receptor y actividad, reproduciendo la acción de una sustancia madre. Pero si es una bombilla que está fundida, igualmente tendrá afinidad con el receptor, pero si aprietas el botón de encendido la bombilla no genera luz, esto sería un antagonista. Y un agonista parcial sería una bombilla que tiene afinidad con el casquillo y que en función de la dosis (bombilla de 100 o de 20W) o de que la apriete o no, tiene mayor o menor afinidad.

Así tenemos los receptores de opiáceos antagonistas (bombilla quemada), agonistas (una sustancia que es capaz de reproducir las acciones de una sustancia madre bombilla buena y que encaja perfectamente para reproducir las acciones de una sustancia madre), y los agonistas parciales (en función de la dosis tiene mayor o menor afinidad).

Actualmente no hay ningún fármaco que resuelva el problema de las adicciones, pero muchos de ellos pueden ser útiles para su abordaje. La metadona es un agonista puro de los receptores opiáceos, tiene afinidad con el receptor, se implanta y luego tiene afinidad intrínseca. Naloxona y Naltrexona son antagonistas, es decir, tienen afinidad con el receptor pero no reproduce la acción (no poseen actividad intrínseca). Otros fármacos son agonistas parciales, es decir, tienen afinidad con el receptor (unos más y otros menos) y reproducen en función de cómo se encuentren en ese receptor o de las dosis que se pongan.

La buprenorfina (Subutex o Subuxone) es el opiáceo que tiene mayor afinidad con todos los receptores. Si una persona ingiere un comprimido de buprenorfina no sentirá nada, porque buprenorfina no es activa por vía oral, es activa por vía sublingual o intravenosa. Buprenorfina ayuda a no padecer el síndrome de abstinencia; pero en un uso no correcto, puede provocarlo. El motivo por el cual aparece ese hecho, es por estar ocupando los receptores. Nombramos un sencillo ejemplo: Si una persona acaba de consumir heroína y han pasado menos de ocho horas y utiliza buprenorfina, la persona sufrirá un síndrome de abstinencia, porque al tener buprenorfina la mayor afinidad por los receptores de opiáceos, desplazará al resto de sustancias -en este caso la heroína- que estaban unidas a los receptores. Pero si una persona se encuentra con síndrome de abstinencia por no haber podido consumir heroína, al consumir buprenorfina por vía sublingual, el síndrome desaparecerá, ya que la buprenorfina como agonista parcial ocupará los receptores que están vacíos por ausencia de heroína.

En el Real Decreto de 1990, ya se hablaba de que se podía utilizar la buprenorfina. En el momento actual, en Francia, existen aproximadamente cinco mil plazas de Programas de Mantenimiento con Metadona (PMM) y noventa y cuatro mil en tratamiento sustitutivo con buprenorfina.

Buprenorfina es el agonista parcial que mayor afinidad presenta con todos los receptores opiáceos, que es capaz de desplazar a otros opiáceos que se encuentre ocupando dichos receptores, y que nos aporta una serie de ventajas: eficacia y seguridad. Es tan eficaz como puede ser la metadona. Al ser sustitutivo por vía sublingual causa una ligera menor hepatotoxicidad, siendo la metadona la

que puede causar un poco más de daño de este tipo en comparación con la buprenorfina. Además tiene una propiedad, el efecto techo: llega un momento que por más que se tome el efecto es igual, es muy difícil que se produzca una sobredosis con el uso de buprenorfina.

Si metadona o buprenorfina se mezclan con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) como el alcohol, benzodiazepinas u otros depresores del SNC, puede verse su efecto multiplicado y llegar a causar una depresión respiratoria severa.

La buprenorfina no ha resuelto el problema del uso de heroína. Pero con esta sustancia cada persona usuaria activa de drogas tiene una posibilidad más de elección a la hora de tratar su adicción a opiáceos.

Buprenorfina y Naloxona son fármacos que se podrían inyectar por vía intravenosa, siendo buprenorfina el hermano mayor a nivel de afinidad con los receptores. La ventaja que tiene es la seguridad que nos proporciona estos dos fármacos (Suboxone) que permiten reducir la posibilidad de que haya mayor mal uso del medicamento.

Es importante que la persona esté con síndrome de abstinencia para que los receptores estén libres y la buprenorfina pueda unirse a ellos. El modo óptimo de realizar el cambio de metadona es bajar la dosis de metadona por debajo de 30mg y entonces cambiar a buprenorfina.

P: ¿Suboxone como fármaco entra dentro de la lista de medicamentos que la Sanidad Española financia?

R: El sistema nacional de salud no financia actualmente el uso de Suboxone para el uso de adicción a opiáceos, aunque en ciertas comunidades autónomas sí se financia: Aragón, Cantabria, Ceuta, Navarra, Murcia y el Ayuntamiento de Madrid. (Instituto de Adicciones)

P: Algunos estudios ponen de manifiesto que buprenorfina es menos efectiva en comparación con la metadona a la hora de mantener a un paciente en esos programas de sustitución de opiáceos. Incluso parece ser que hay datos de tasas de retención menores con buprenorfina que con metadona, tanto a dosis altas como bajas ¿Cuál es tu experiencia dentro de lo que estás tratando, se corresponde con esos estudios o no?

R: Hay varios temas que son críticos cuando se compara. Lo primero es que no hay estudios comparativos muy claros o evidentes. Con el uso de metadona se ha tenido muchísima experiencia y la dosificación está muy bien trabajada. Cuando se hacen estudios comparativos como los estudios de registro lo que se demuestra es que no hay inferioridad. Lo que sí sucede es que no hay una dosificación equivalente y eso es lo que puede generar problemas o interpretaciones erróneas en algunos estudios. Es decir, si yo tengo 60mg de metadona ¿cuál es el equivalente de buprenorfina? Y no hay una correlación, habrá que dar la dosis adecuada de buprenorfina para ese paciente específico, entonces en esos cambios sí se producen interpretaciones erróneas.

P: Pero teniendo en cuenta el “efecto techo” que tiene buprenorfina, buscar una dosis adecuada de actuación para el uso de la buprenorfina, ¿no estamos hablando de una contradicción respecto a este “efecto techo” del que hemos estado hablando?

R: Lo que aquí importa no es realmente el techo del impacto de cada una de las moléculas *per se*, sino la ocupación de los receptores en los que se encuentra. Diferente es el impacto que tiene una bombilla de cuarenta o una bombilla de cien, si yo tengo todas las luces encendidas a 40W, no doy más luz, pero eso no significa que no esté teniendo el efecto terapéutico porque todos los receptores de estas bombillas están ocupadas.

P: ¿ Tenéis experiencia de personas que estén tomando buprenorfina y con tratamiento para la hepatitis C?, ¿qué resultados ha dado?.

R: Tenemos una persona de sexo masculino que está en tratamiento con buprenorfina y con tratamiento para la hepatitis C y está funcionando bien. El caso en el que se le ha dado tratamiento ha dado resultado. Y otra persona de sexo femenino que fue derivada al hepatólogo y consideró que no era necesario iniciar el tratamiento para la hepatitis C.

P: ¿Qué argumentos has utilizado comparativamente con metadona?

R: Primero que es beneficioso, que es un tratamiento más. Yo cuando tengo dolor de garganta tengo bastante opción de elegir entre una amplia gama de fármacos. Pero si tengo una persona con problemas de heroína y sé que existen dos o tres fármacos que son útiles, no por capricho, sino por opción, aún a riesgo de equivocarme, la valoración con el resto del equipo para el tratamiento será más amplia teniendo esta otra opción de tratamiento. Hay personas que no quieren metadona, y hay criterios que yo utilizaría en función del consumo. Le puedo ofrecer otras alternativas.

P: Es una opción terapéutica más. Porque tenemos una opción (metadona) que para muchos ha funcionado, pero para muchos otros no, que ha permitido superar sus problemas de adicción, sus problemas sociales, sus problemas legales, etc...

R: Claro que ha resuelto un problema social, un problema sanitario, judicial...

P: Hemos constatado que hay un 80% de personas que normalizan completamente su vida. Pero hay otro 20% que este tratamiento (metadona) no ha funcionado. ¿Cree usted que suboxone podría tener alguna propiedad que pueda reducir el consumo en este 20% de los usuarios con una politoxicomanía?

R: Funcionaría para aquellas personas que están consumiendo heroína. Pero para otras sustancias no es válido, como por ejemplo para el alcohol, benzodiazepinas, etc...

P: ¿Y en el tema de la sobredosis hay algún riesgo de que estas se produzcan al mezclar buprenorfina con benzodiazepinas y alcohol?

R: Yo no lo conozco. Pueden producirse sobredosis con el uso de buprenorfina y otros depresores. El problema es que no disponemos de estudios comparativos de sobredosis entre buprenorfina y metadona en España.

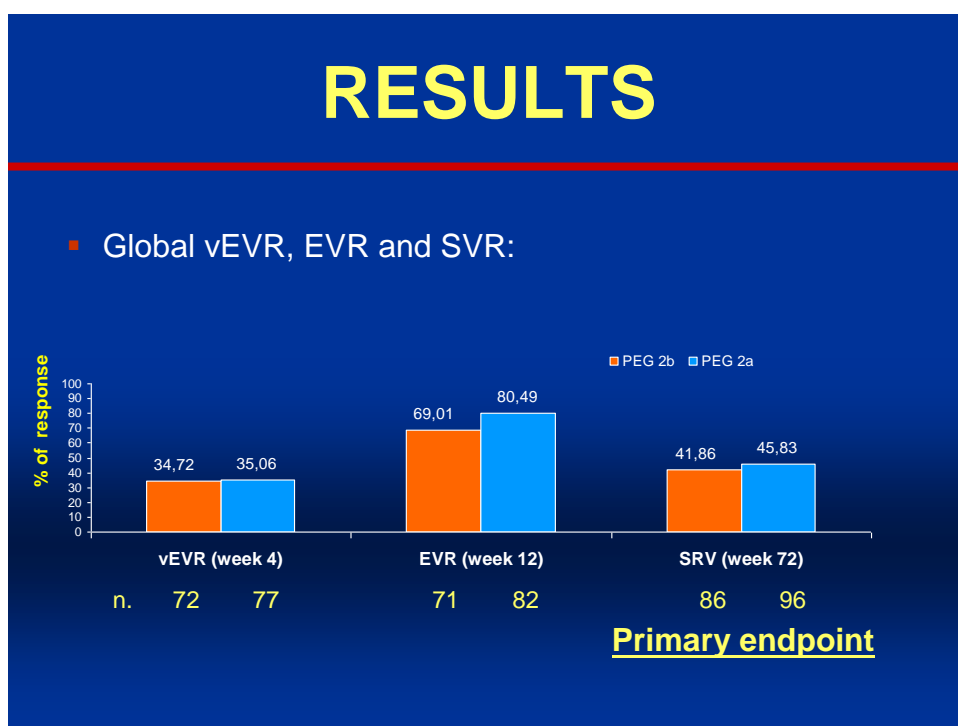
Actualización sobre el diseño de terapias en VIH y en coinfección con el virus de la hepatitis C.

Dr. Josep Mallolas, Consultor de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona

En el momento actual tenemos un total de 25 moléculas antirretrovirales para tratar el VIH. Y en investigación hay varios fármacos para tratar el VIH y otro para tratar el VHC. El Dr. Mallolas se va a centrar en dos fármacos que están bastante avanzados en Fase III es decir, en la última fase de la investigación clínica antes de que éstos puedan alcanzar su comercialización. El Hospital Clínic de Barcelona, donde trabaja el Dr. Josep Mallolas, está participando como uno de los centros en los que se está experimentando con estos fármacos.

Para entrar en materia, la exposición del Dr. Mallolas se centrará, primero que nada, en el virus C. Este estudio es el único estudio randomizado, prospectivo que compara en pacientes co-infectados los dos interferones pegilados que hay en el mercado (alfa 2a frente a alfa 2b), más dosis altas de ribavirina. Es un estudio independiente sin ningún soporte de la industria farmacéutica, en el que participan cuatro hospitales españoles: dos en Cataluña y dos en las Islas Baleares. Fue publicado recientemente en la revista Hepatology.

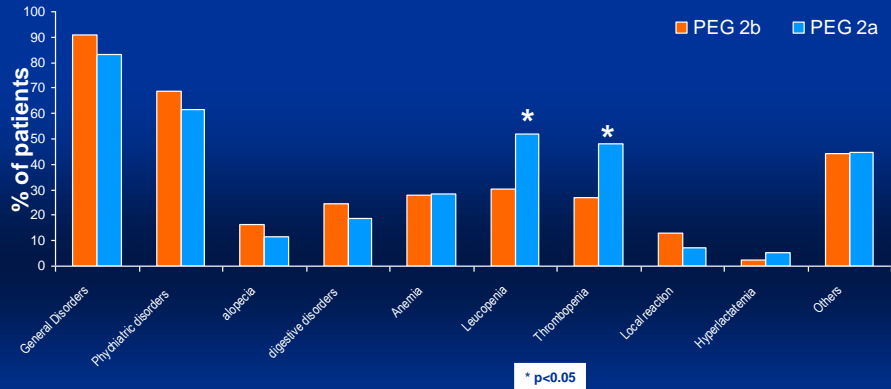
Los resultados de este estudio arrojan que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia: (en naranja el Inter alfa 2b y en azul Inter alfa 2a)



La eficacia del tratamiento del virus de la hepatitis C se mide como respuesta virológica sostenida, que sería la erradicación del virus de la hepatitis C. Donde sí se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas es en la tolerancia. Prácticamente todos los pacientes desarrollaron efectos adversos.

RESULTS (AEs)

- 96% of patients presented ≥ 1 side effect.



El tratamiento con interferón más ribavirina tiene dos caras de una moneda. La cara positiva es que se puede erradicar el virus, y eso es un hito en la medicina puesto que los médicos no curan ninguna infección vírica (todas las infecciones víricas son autolimitadas o son mortales); la cara negativa es que muchos pacientes, a pesar de que se curen o aunque se curen, dicen “doctor este ha sido el peor año de mi vida”. Y tienen razón, es provocarle una gripe permanente, un cuadro de astenia, anorexia, fiebre, depresión, alteraciones neurológicas, anemia. Pero si el manejo es correcto y hay una buena transferencia de información entre médico y paciente, el abandono de tratamiento debe ser excepcional. En este estudio sólo el 10% de los pacientes abandonaron.

Los efectos adversos son muy similares en las dos ramas, excepto en la esfera hematológica donde la incidencia de leucopenia y trombopenia fue significativamente superior en el interferón pegilado alfa 2a.

La siguiente diapositiva recoge la eficacia del tratamiento de la hepatitis C, se puede ver que hace muchos años se empezó la monoterapia con interferón estándar con unos resultados bastante pobres (20% en personas sin VIH frente al 10% en personas con VIH):

Sustained Response to HCV Therapy

	HIV-neg	HIV-pos
IFN monotherapy	20%	<10%
IFN + ribavirin	45%	12-21%
Peg-IFN + ribavirin	55%	27-44%

Cuando se añadió ribavirina al interferón, la eficacia del tratamiento apenas subió del 20% en personas coinfectadas por VIH y VHC. Y con el interferón pegilado más ribavirina se llegó a poco más del 40% haciendo las cosas muy bien. Esto nos quiere decir que si el tratamiento se hace de forma adecuada se puede curar a la mitad, pero a la otra mitad no.

¿Cuál es el paso siguiente para uno de los temas de salud pública probablemente más importantes a nivel mundial? Hay unos 40 ó 45 millones de personas en el mundo infectadas por el virus del SIDA, lo que está produciendo alteraciones demográficas en algunas zonas de África, zonas donde un 30 ó 40% de la población está infectada por un virus que sin tratamiento es mortal. Por otro lado, se calcula que unas 170 millones de personas están infectadas por VHC y 12 millones de personas están coinfectadas por VIH y VHC.

Siguiente paso. Interferón pegilado más ribavirina, que es el estándar de tratamiento actual, no supera la eficacia en más de un 40 ó 45% de las personas tratadas. Por lo que habría que empezar a trabajar más en otro tipo de moléculas como los inhibidores de la proteasa del VHC. El primer inhibidor de la proteasa con el que se puede trabajar en España es boceprevir.

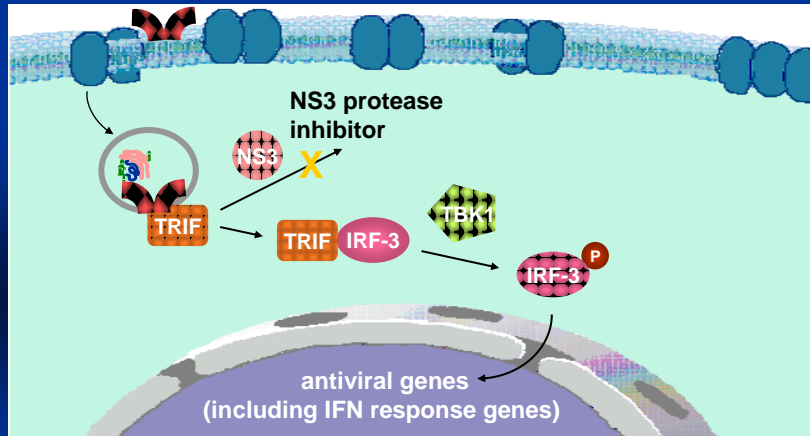
El VHC es un virus RNA, igual que el VIH, pero con una diferencia en el ciclo vital: Los retrovirus se integran en el núcleo de la célula, donde se transforman en santuarios y donde pueden ser origen de prevalencia de por vida. El VHC es un RNA pero que no se integra en el núcleo de la célula infectada, por lo que al no integrarse en células de reserva se puede erradicar la infección, es decir, curar el VHC.

En este ciclo vital hay una serie de encimas, entre ellos proteasa, y la NS3 proteasa es inhibida por boceprevir.

Restoration of innate immune responses by NS3 protease inhibitor



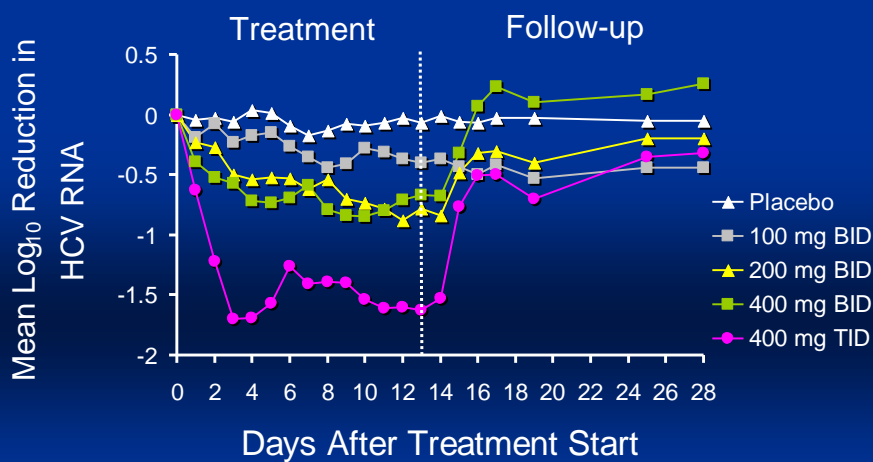
- NS3 inhibitors may have dual impact:
 - suppress polyprotein processing
 - restore innate immune response



Foy et al., Science (2003)

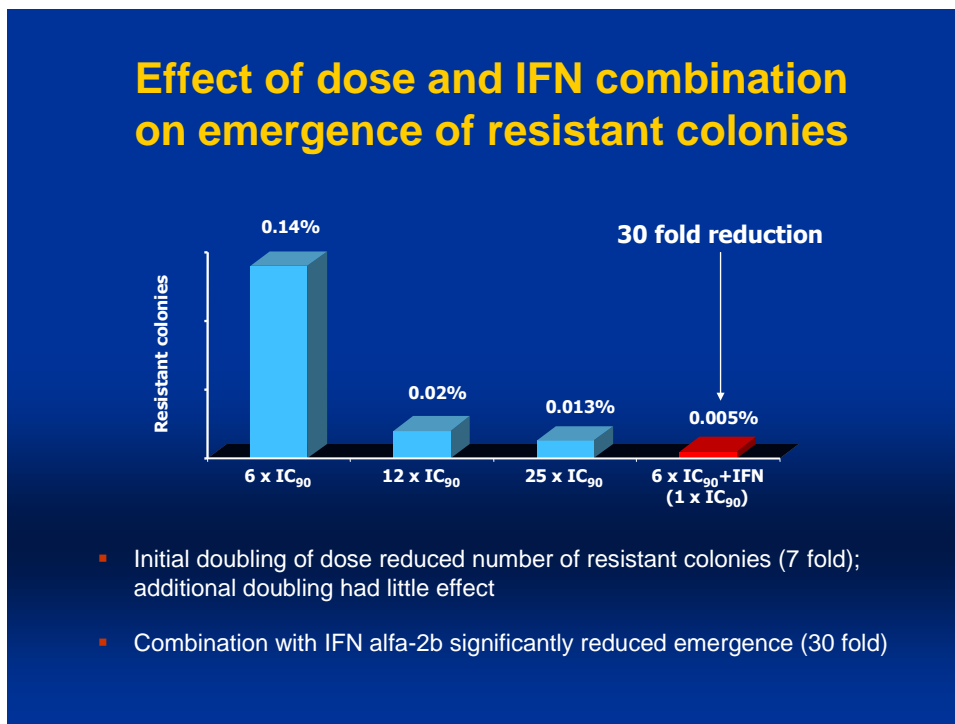
En los ensayos iniciales en fase II buscan cuál es la dosis más eficaz. En fase II, a las personas infectadas por VHC con una carga viral detectable, les dan placebo o diferentes dosis de boceprevir. En la siguiente diapositiva se puede apreciar en color fucsia cómo la dosis de 400mg de boceprevir tres veces al día era la opción que provocaba la disminución de carga viral más acusada, mantenida mientras duraba el tratamiento, y al terminar el tratamiento, volvía la carga viral a subir.

SCH 503034 Pharmacodynamics Mean Log₁₀ Decrease HCV-RNA



Esto nos quiere decir que boceprevir solo no va a conseguir erradicar el VHC. Y, además, la monoterapia con boceprevir es lo que va a seleccionar mutaciones de resistencias. El VHC tiene una tasa de replicación entre 100 y 1.000 veces superior al VIH. Por lo que si se da un fármaco en monoterapia el virus generará mutaciones y va a hacerse resistente.

En la siguiente diapositiva se puede ver un estudio en el que se puede leer que si se da unos niveles de fármaco de boceprevir seis veces por encima del mínimo exigible (seis veces), la probabilidad de que aparezca una mutante es de 0,14%. Si se aumenta esa dosis, la probabilidad de que aparezca una mutación va disminuyendo, pero continúa siendo considerable, puesto que con la capacidad de replicación del VHC en tres días el virus puede hacerse resistente. Pero si se dan interferón coadyuvante con boceprevir –boceprevir actúa sinérgicamente con interferón- disminuyen ambos la tasa de replicación y el boceprevir sí que puede ser aquí muy potente y disminuir así la carga viral.



Respecto a los estudios de seguridad, los inhibidores de la proteasa del VHC que se están estudiando desde hace mucho tiempo tienen dos características: una de ellas es que son tremendamente potentes y la segunda, es que pueden ser extremadamente tóxicos.

Boceprevir parece ser un fármaco muy bien tolerado. Con respecto a placebo, solo había un poco de cefalea, mialgias inferiores, fiebres.

Safety

- SCH 503034 + PEG-IFN α -2b combination therapy was well tolerated
- Most AEs were mild and moderate
- No dose-related increase in AE frequency
- Most frequently reported AEs in combination therapy:
 - Headache
 - Myalgia
 - Fever
- Single SAE leading to discontinuation (seizure)
- Clinical lab values and ECGs were similar to PEG-IFN α -2b alone

En la siguiente diapositiva se puede apreciar el estudio Sprint 1. El diseño del ensayo Sprint, como se puede observar en la diapositiva más abajo, incluía 5 brazos comparativos:

Brazo 1: Terapia estándar; si negativo a los 6 meses se continuaba con la terapia estándar; si positivo a los 6 meses se añadía boceprevir continuando con terapia triple.

Brazo 2: Terapia triple desde el inicio durante 28 semanas.

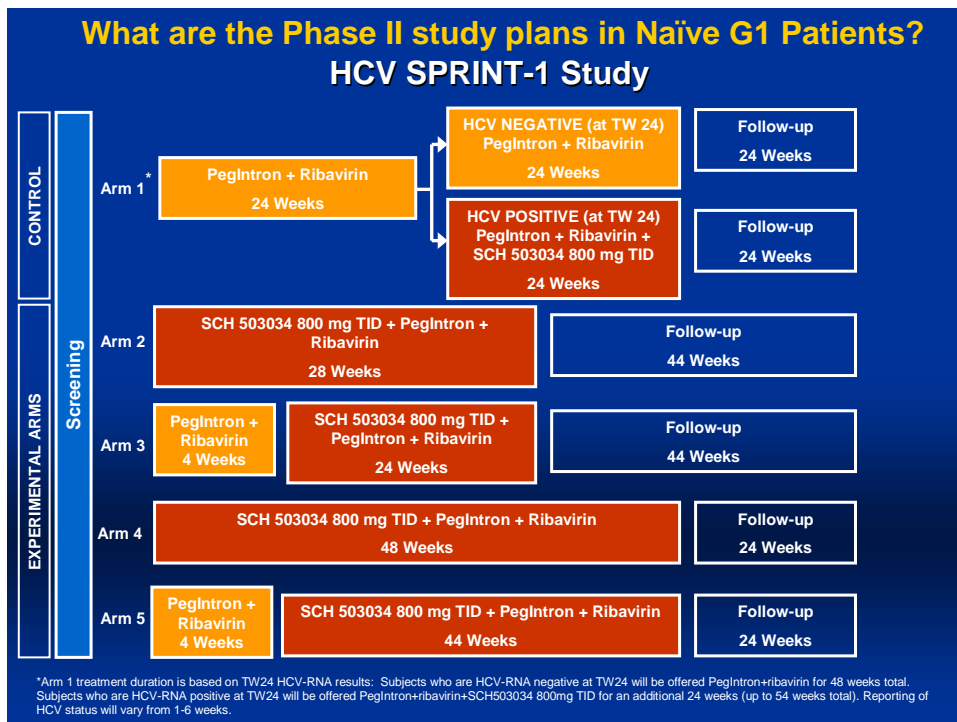
Brazo 3: Lead in con interferón y ribavirina durante 4 semanas y terapia triple durante 6 meses.

Brazo 4: Terapia triple durante un año desde el inicio.

Brazo 5: Lead in con interferón y ribavirina durante cuatro semanas y luego, hasta completar el año, terapia triple con boceprevir.

Todas las ramas tenían un seguimiento de 6 meses para observar la respuesta viral sostenida.

El lead in significa interferón pegilado más ribavirina para disminuir la carga viral para que cuando boceprevir actúe, tenga una carga viral inferior y tenga, por tanto, más posibilidad de erradicar el virus.



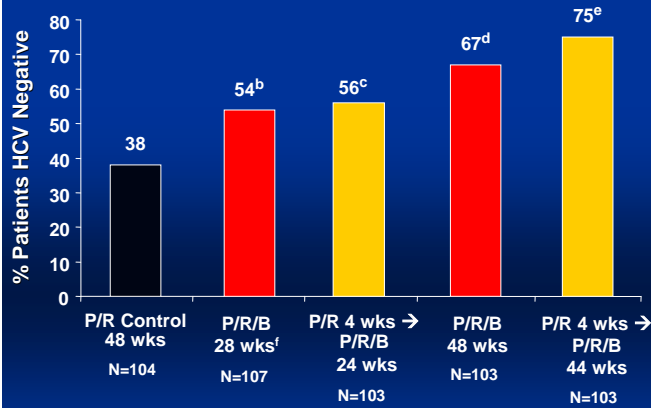
P: Sólo aclarar que no estamos de acuerdo con el planteamiento de la compañía, creo que no hubiese costado nada haber modificado el estudio y haber retrasado la incorporación de boceprevir. Una modificación en el estudio hubiera protegido todavía más al paciente.

R: Cada vez hay más datos de la semana dos, por lo que anticipando la prueba puedes predecir mejor quiénes son los no respondedores.

Pero el tema no es tanto del diseño, sino de la praxis. En la semana dos tendremos el mismo problema. El tema está en que cuando se hace la extracción en la semana cuatro no tengo los resultados en dos minutos, qué hacemos, nos esperamos dos semanas más antes de introducir boceprevir o hacemos la extracción en la semana dos e introducimos el fármaco en la semana cuatro. La idea del Lead in es brillantísima y ahora se va a utilizar en todos. ¿Por qué en cuatro semanas y no en dos o en seis o en ocho? Hay que acotar, podemos discutir, pero al final habrá que acotar y tomar una decisión.

Resultados del estudio Sprint 1. Son cinco ramas con unos 100 pacientes en cada rama. El tratamiento de control consiguió un 38% del éxito (es genotipo 1). Y en la siguiente diapositiva se pueden apreciar las diferenciaciones de seis meses de tratamiento frente a doce meses de tratamientos y en definitiva la opción de un año de tratamiento con las cuatro semanas iniciales de interferón pegilado más ribavirina, seguida de 48 semanas de tratamiento triple obtuvo un 75% de éxito. Un resultado que es altísimo.

Sustained Virologic Response^a



^aRoche COBAS TaqMan LLD <15 IU/mL; ^bP = 0.013; ^cP = 0.005; ^dP <0.0001; ^eP <0.0001 compared to P/R Control; ^f1 late relapser after follow-up week 24, not included in SVR.

Y los dos únicos efectos adversos tras el uso de boceprevir remarcables fueron un incremento de la tasa de anemia cruda, sin que esto supusiera un abandono del tratamiento. Y luego un porcentaje de los pacientes se quejaba de que el tratamiento les generaba disguesia, que es un mal sabor de boca y de los alimentos.

Treatment Emergent Adverse Events (≥30%^a)

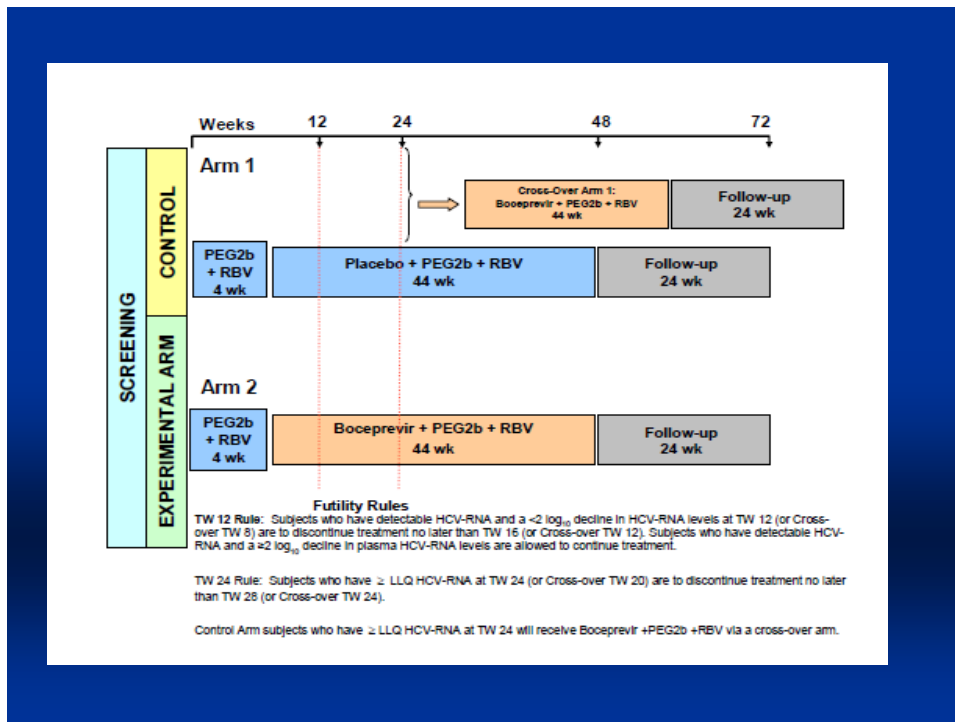
	P/R Control 48 wks N=104	P/R/B 28 wks N=107	P/R 4 wks → P/R/B 24 wks N=103	P/R/B 48 wks N=103	P/R 4 wks → P/R/B 44 wks N=103	P/R/B 48 wks N=16	P/low dose R/B 48 wks N=59
Fatigue	55	61	68	50	71	69	68
Anemia	34	56	53	52	56	63	24
Headache	43	49	40	43	52	81	49
Nausea	43	38	41	54	47	63	59
Insomnia	38	34	28	39	40	44	39
Pyrexia	34	26	26	40	34	44	44
Chills	34	29	30	32	34	31	44
Alopecia	26	34	29	29	34	31	32
Diarrhea	22	26	26	24	28	31	24
Dysguesia	9	21	26	32	27	44	31
Neutropenia	12	23	17	25	30	19	32
Influenza like illness	24	22	20	18	15	38	19
Arthralgia	20	13	21	20	18	31	19
Dizziness	15	18	16	20	14	44	19
Vomiting	5	22	15	24	17	44	19
Decreased Appetite	12	7	14	17	12	38	27
Injection Site Reaction	10	8	5	9	11	25	36

^aBased upon counts for all treatment groups combined.

P: ¿El componente psicológico no era tan importante dentro de estos efectos secundarios?

R: Las alteraciones en la esfera del sistema nervioso central las provoca el interferón. Y estos nuevos resultados son los que se obtienen después de añadir boceprevir al tratamiento estándar.

El resultado de los estudios anteriores es en mono infectados y lo que se muestra a continuación es el esquema del ensayo clínico en coinfectados, cuyo ensayo pretende comenzar a inscribir pacientes a partir del verano de 2009.



P: ¿Dónde se desarrollará el estudio?

R: Clínic de Barcelona, Córdoba y Sevilla. Participan entre otros países EE.UU., Canadá, Francia, Alemania y España.

P: En este ensayo se hacen criterios de inclusión y exclusión. Para la determinación fibrótica se sigue requiriendo biopsia. ¿Seguirá siendo necesario la biopsia o podemos pasar a otras alternativas como el fibroscan?

R: En el tratamiento estándar muy probablemente no sea necesaria la biopsia. Sin embargo, para un ensayo clínico tan selecto como este, selecto en cuanto a la dificultad en que haya pacientes, que es un fármaco absolutamente experimental, si yo fuera paciente preferiría hacerme una biopsia, porque el fibroscan da información, pero limitada. El tipo de fibrosis te lo dice la biopsia.

P: Si no funciona el interferón y RBV, ya estás fuera. Con las moléculas que tenemos ahora ¿qué posibilidades tenemos de tratar a estas personas no respondedoras, si su indicación va condicionada al uso de interferón y RBV?

R: Hay diferentes escenarios. Hay no menos de 300 personas para las que el tratamiento no ha tenido éxito. Cuando desgranamos, ves que los hay que han fracasado con interferón estándar, los hay que han fracasado por un tiempo muy corto de tratamiento, los hay que han fracasado por dosis bajas de RBV, los hay porque el médico era naïve y no sabía manejar el tratamiento. Todos estos escenarios son actualmente rescatables con una dosis correcta de interferón pegilado, dosis alta de RBV y si pueden entrar en ensayos clínicos con boceprevir, que sería un paso siguiente, pues vemos que hay alternativas. Mi impresión personal es que hay un porcentaje pequeño de personas que no responden. ¿Qué opciones tenemos con ellos? Hay pocos, pero muy pocas alternativas a medio plazo, al menos de tratamiento erradicador del VHC.

P: Si realmente hay un conjunto de personas que se consideran que podrían ser rescatables, ¿podría hacerse un estudio similar para pretatados?

R: Ya está presentado el estudio para su evaluación. Y es probable que en el 2010 tengamos opciones de tratamiento para ellos. A pesar de ello boceprevir es un fármaco ideal por su estructura de la molécula. Es un inhibidor de la proteasa que no tiene nada que ver con los IP del VIH, tiene una vía metabólica que no tiene nada que ver con el citocromo P450. No tiene ninguna interacción con ningún fármaco, excepto con uno que no se utiliza en este tipo de pacientes. También hay estudios de farmacocinética con ritonavir.

P: Entendemos la prudencia de no quemar el fármaco en el proceso investigador, pero también hay que ser realista y conocemos a personas que empiezan a preguntarnos y a empujar sobre por qué no puedo tener acceso por mi cuenta y riesgo. Y, al menos sobre la mesa se va a plantear abrir la vía al uso compasivo y creo que bajo ciertas circunstancias se podría discutir con la compañía. Ahora bien, tengo una pregunta. En el Sprint se utilizó y se separó por grupos por uso y no uso de Epo, y realmente se vio una diferencia bastante interesante. ¿Se va a autorizar en este estudio el uso de Epo? O bien, ¿Cuál es tu experiencia y cuál es tu visión sobre el uso de Epo?

R: El Epo al igual que el factor estimulante de colonias y todos los fármacos coadyuvante son bienvenidos. En ocasiones provocamos por el tratamiento alteraciones tiroidales que también hay que tratarlos. Yo creo que el tratamiento del VHC, a diferencia del VIH, es un corto período de tiempo, no más de un año. Y todo lo que se pueda usar será bienvenido. En algunos estudios que hemos hecho la tasa de anemia ha sido baja, muy baja, manejando la RBV y aumentándola cuando es posible, es excepcional el uso de EPO.

P: Pero con boceprevir añadido parece que hay unas tasas de anemia interesantes. Si entiendo bien, el ensayo en coinfectados hay un límite de 200 CD4, habrá que pensar cómo empezamos a abrir ese límite, porque hay personas con menos de 200 CD4 que en algún momento se le tendrá que dar el fármaco.

R: Si no es una disminución de hemoglobina con entidad clínica, yo me siento más cómodo con un discreto ajuste de RBV que no añadir más medicación. Si es necesaria se apura, pero en la práctica te darás cuenta que no es tan habitual.

P:Cuál es el calendario de boceprevir, aprobación y comercialización.

R: La inscripción de pacientes para los estudios de boceprevir se ha terminado en el 2009, hasta mediados del año 2010 no se terminará el seguimiento y análisis de datos, por lo que tendríamos que pensar que este fármaco no estará aprobado hasta mediados de 2011 o principios de 2012.

Vicriviroc:

El siguiente estudio es el de Vicriviroc, un estudio que está en fase III. Vicriviroc es de la misma familia que maraviroc y es una molécula que bloquea el correceptor CCR5.

Vicriviroc es sustrato del citocromo P450, con lo cual los inhibidores de esta encima aumentarán los niveles de vicriviroc. Es decir, cuando se da ritonavir aumentan los niveles de vicriviroc (1:24).

En la fase II en la que se buscó la dosis más eficaz, se obtuvo que la dosis de 20 y 30 mg eran más eficaces que el tratamiento optimizado y se decidió escoger 30mg para los estudios en fase III.

Un asunto que alarmó en los primeros meses fue la aparición de una tasa inusualmente alta de neoplasias. Vicriviroc es un fármaco que inhibe un receptor fisiológico. La inhibición crónica del correceptor CXCR4 se asocia a enfermedad y hay alteraciones genéticas que alteran este correceptor. La inmensa mayoría de estas neoplasias no eran nuevas neoplasias, sino reactivaciones de neoplasias antiguas como sarcoma de Kaposi que ya había sido tratado, no se tomó ninguna decisión y a lo largo del tiempo esta incidencia se ha ido modulando, de tal forma que la incidencia de neoplasias en las personas que reciben vicriviroc es la misma de la de cualquier paciente con VIH.

Los estudios Victor 3 y 4 son estudios en fase III que han reclutado 850 pacientes, son macroestudios, y es el tratamiento optimizado más placebo frente a Vicriviroc 30mg más tratamiento optimizado. Son pacientes previamente politratados y todavía no hay datos de este estudio, falta el análisis interino a las 24 semanas y después a la 48.

En los fármacos para el VIH hay que demostrar la eficacia del tratamiento en los pacientes politratados y después en los pacientes naïve. Y hay un diseño de estudio que es Truvada más Reyataz y Norvir, frente a Reyataz, Norvir y Vicriviroc. Es un estudio sin nucleósido y sin no nucleósido. Y probablemente es un estudio tan potente como puede ser ahora un estándar de tratamiento. Este nuevo planteamiento permite ahorrar las clases de nucleósido y no nucleósido, tratamiento una vez al día y en el colectivo que alcanza prácticamente el 90% que son pacientes naïve con niveles de CD4 altos o relativamente altos, y la mayoría de ellos será CCR5 positivo.

P: El estudio en naïve, es como empezar al revés, es decir, haber comenzado con atripla y si no funciona atripla, cambiar a un IP con Vicriviroc, esto es simplemente darle la vuelta a la secuencia de tratamiento.

R: Si fracasa Atripla, el porcentaje que pueda recibir Vicriviroc será menor. Cuando empieces con Atripla el 90% de las personas tratadas será CCR5 pero cuando fracase Atripla ya no habrá un 90% con CCR5.

P: ¿Para qué queremos Vicriviroc si tenemos Maraviroc?

R: Es la misma pregunta que puede hacerse con otros fármaco.

P: Pero la resistencia cruzada es muy alta.

R: No, es igual. Primero que cuando fracasa no se ha detectado todavía mutaciones de resistencia. Cuando fracasan realmente, fracasan por aparición, por presión farmacológica que hace que el R5 pase a X4. Cuando haces que un R5 pase a X4 por presión farmacológico, y retiras el fármaco, el virus tiene tendencia a volver a acumularse a como estaba antes. Por otro lado, Maraviroc es dos veces al día, Vicriviroc es una vez al día.

P: La prueba de tropismo, tardan una media de 20 días. ¿Habéis pensado en desarrollar alguna prueba pensando en la comercialización de Vicriviroc?

R: En unos 15 ó 20 días no más, tenemos los resultados. No hay ninguna decisión tomada, puesto que ni siquiera está claro que la prueba de Trofile sea buena, en la segunda generación se está demostrando que la primera tenía muchos errores. Lo que está haciendo la compañía es, ya que se tienen muestras de pacientes, colaborar con otras compañías que están desarrollando pruebas competitivas, para poder hacer una valoración y tener más de una prueba aprobada. Los resultados todavía no los tenemos.

Probablemente cuando el fármaco salga el tema estará solucionado. Porque el problema de Trofile es una técnica que es genotípica y que hace unos años se hablaba de unas cepas formadoras de sincitio y no formadoras. Las cepas formadoras de sincitio eran más agresivas. Ahora sabemos que estas cepas utilizan el correceptor X4. Cuando tú pones cepas de VIH en un cultivo celular, cuando se forma sincitio sabemos que forman sincitio porque son X4, cuando no forman sincitio son R5. Esto se señala por una estructura genética determinada, y el VIH no es tan complejo, tiene 10 mil bases nitrogenadas y se está buscando qué parte es la que codifica que sea o que reconozca R5 o X4 para hacer un estudio genético en la que no tengas que enviar la sangre a ninguna parte.