



Medicamentos para la tuberculosis resistente: **bajo el microscopio**

FUENTES Y PRECIOS DE FÁRMACOS PARA TRATAR LA DR-TB

2ª Edición – Noviembre de 2012



www.msfacecess.org



International Union
Against Tuberculosis
and Lung Disease

www.theunion.org

CAMPAÑA PARA EL ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES (CAME)

En 1999, tras recibir el Premio Nobel de la Paz, Médicos Sin Fronteras (MSF) lanzó la Campaña para el Acceso a Medicamentos Esenciales (CAME). El objetivo principal de dicha campaña es promover la reducción de precios de los tratamientos y la investigación y desarrollo de nuevos fármacos y pruebas diagnósticas, asequibles y efectivas para enfermedades como el VIH/SIDA, la malaria o la tuberculosis (TB).

MSF da asistencia a pacientes con TB desde hace 25 años, trabajando a menudo junto a autoridades sanitarias nacionales para tratar a personas que sufren la enfermedad en entornos tan dispares como barrios urbanos marginales, zonas rurales, cárceles o campos de refugiados. Los primeros programas de tratamiento de la tuberculosis multirresistente a los medicamentos (MDR-TB en inglés) de MSF se abrieron en 1999 y, desde entonces, la organización se ha convertido en una de las ONG más importantes en este ámbito.

En 2011 la organización trató a 26.600 pacientes con TB en 39 países, 1.300 de los cuales tenían MDR-TB. En general la tasa de éxito en el tratamiento en MSF es del 53% y solo del 13% en pacientes con TB extremadamente resistente (XDR-TB en inglés).

LA UNIÓN INTERNACIONAL CONTRA LA TUBERCULOSIS Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La misión de la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (Unión contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, en castellano) es aportar innovación, conocimiento, apoyo y soluciones para responder a los retos sanitarios en poblaciones con ingresos bajos y medios. Con casi 10.000 miembros y suscriptores de 150 países, esta institución tiene su sede en París y oficinas en África, Asia Pacífico, Europa, Latinoamérica, Oriente Medio y Sudeste Asiático. Sus departamentos científicos se centran en la investigación de la tuberculosis y el VIH, la salud pulmonar, las enfermedades no transmisibles y el control del tabaco.

Desde 1920 la Unión es la agencia internacional que encabeza el control y prevención de la TB a nivel mundial. Cada año trabaja en cerca de 90 países, donde proporciona asistencia técnica a petición de los programas nacionales de lucha contra la tuberculosis, realiza investigación operacional y ensayos clínicos, y organiza conferencias y cursos. Además, la Unión publica dos revistas especializadas y una amplia gama de guías técnicas.

Esta organización monitorea también proyectos de MDR-TB y ofrece asistencia técnica en todas las facetas de dicha enfermedad en Europa, África, Asia, Latinoamérica y Oriente Medio. También organiza cursos clínicos integrales sobre la atención a la MDR-TB en África, Asia y Latinoamérica, y más de 15 cursos nacionales en países con una elevada carga de dicha enfermedad.

ANTECEDENTES

2	Medicamentos para la DR-TB: bajo el microscopio
3	Impacto de la inseguridad del mercado sobre el precio y la calidad de los medicamentos
6	Respondiendo a los retos
9	Investigación y desarrollo: necesidades y oportunidades
11	Conclusiones y recomendaciones
12	Caso práctico: “los medicamentos se han convertido en mi alimento”
13	Metodología

PERFILES FARMACÉUTICOS

GRUPO DOS: INYECTABLES

14	Amikacina
16	Kanamicina
18	Capreomicina

GRUPO TRES: FLUOROQUINOLONES

20	Moxifloxacina
22	Levofloxacina
24	Ofloxacina

GRUPO CUATRO: AGENTES BACTERIOESTÁTICOS ORALES DE SEGUNDA LÍNEA

25	Etionamida
26	Protionamida
27	Cicloserina
29	Terizidona
30	PAS y PAS sódico

GRUPO CINCO: AGENTES CON EFICACIA POCO CLARA

32	Clofazimina
34	Linezolid

ANEXOS

36	Anexo 1: Tabla de precios de las compañías farmacéuticas
38	Anexo 2: Condiciones de la oferta según las compañías
39	Anexo 3: Contactos de las compañías
40	Referencias
43	Glosario y siglas

MEDICAMENTOS PARA LA DR-TB: BAJO EL MICROSCOPIO

La tuberculosis (TB) es una enfermedad curable, pero sigue acabando con la vida de casi 1,4 millones de personas en el mundo cada año, y es la principal causa de muerte entre las personas que viven con el VIH/sida. En 2011, se contabilizaron 400.000 casos de TB multirresistente a los medicamentos (MDR-TB) entre pacientes con TB confirmada; la MDR-TB es una forma de TB que no responde a por lo menos dos de los principales medicamentos utilizados para tratar la enfermedad. Cerca de un 10% de todos los casos de MDR son en realidad casos de TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB), lo que significa que son también resistentes a dos de los medicamentos clave utilizados como parte de los regímenes de segunda línea.¹

La respuesta a esta epidemia es, a todas luces, insuficiente. Un 94% de pacientes en riesgo de contraer la MDR-TB (los previamente tratados) no tienen acceso a pruebas capaces de diagnosticar esta forma de tuberculosis, y solo un 19% de personas con MDR-TB han tenido acceso a tratamiento en 2011. El resultado es que el alcance total de la carga que supone esta enfermedad se desconoce y por tanto no todos los casos existentes reciben tratamiento. El Servicio Mundial de Medicamentos – el mecanismo internacional de adquisición de diagnósticos y medicamentos para la TB – adquirió tratamientos para la DR-TB para menos de 20.000 personas en 2011.²

Dadas las alarmantes perspectivas, es imprescindible que la DR-TB sea considerada una emergencia de salud pública y que se dé una respuesta adecuada por parte de todos los actores, incluidos los gobiernos, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sector privado, financiadores, organizaciones de la sociedad civil y comunidades afectadas.

Tratar la DR-TB es complejo: los pacientes deben tomar la medicación durante dos años, y los regímenes de tratamiento deben adaptarse a cada caso individualmente, dado que varía en función de qué medicamentos resultan efectivos para combatir la infección de cada persona. Los efectos secundarios son severos y pueden crear incapacidades, hasta el punto de que los programas deben dedicar considerables recursos a asesorar sobre la adherencia, a manejar esos efectos adversos y a prestar apoyo psicológico. A la hora de implementar el programa como tal, las inversiones necesarias son también considerables: se requieren recursos tanto humanos como en materia de formación, inversión en infraestructuras de laboratorio para diagnosticar la infección y monitoreo

del tratamiento, y hay que asegurar medidas de control de la infección.

Estos retos, aunque importantes, van más allá del alcance de este informe. El objetivo de este documento es centrarse en algunos factores que obstaculizan la ampliación del tratamiento de la DR-TB: la limitada disponibilidad y el elevado coste de medicamentos de calidad para cepas resistentes de la enfermedad a causa de un mercado inseguro y a una demanda insuficiente, y las cuestiones en materia de investigación todavía sin respuesta con los medicamentos existentes.

Ahora que, después de medio siglo, van a salir finalmente a la luz nuevos compuestos para la TB, este informe quiere ofrecer además una valoración de los enfoques necesarios para transformar de forma radical nuestra capacidad de responder a esta plaga.



© Andrea Stultiens

DR, MDR, XDR: LAS MUCHAS CARAS DE LA TB RESISTENTE

La tuberculosis resistente a los medicamentos (DR-TB) se utiliza para describir cepas de la TB que presentan resistencia a uno o más medicamentos de primera línea.

La tuberculosis multirresistente a los medicamentos (MDR-TB) define a la TB resistente por lo menos a dos de los medicamentos más potentes para tratar esta enfermedad: la isoniazida y la rifampicina.

La TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB) la causan cepas de la MDR-TB que también son resistentes a los medicamentos de segunda línea, incluido por lo menos uno de la clase de los fluoroquinolones, y por lo menos otro de los tres medicamentos de segunda

línea inyectables (capreomicina, kanamicina y amikacina).

La expresión 'TB totalmente resistente a los medicamentos' se utiliza desde finales de 2010, cuando un grupo de pacientes en India desarrollaron resistencia a todos los medicamentos que se les administraron. Sin embargo, ésta no es una terminología aceptada por la OMS, y estos casos se definen oficialmente como XDR-TB.

Todas las formas de resistencia a más de uno de los medicamentos de primera línea, y que no son ni MDR-TB ni XDR-TB, se definen como casos de TB polirresistente a los medicamentos (PDR-TB en inglés).



IMPACTO DE LA INSEGURIDAD DEL MERCADO SOBRE EL PRECIO Y LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

LOS MEDICAMENTOS PARA TRATAR LA DR-TB SON CAROS

Los programas deben dedicar considerables recursos a asesoramiento sobre la adherencia, manejo de los efectos secundarios, control de la infección y apoyo al laboratorio. Los medicamentos, por tanto, no son ni mucho menos el único coste asociado al tratamiento de la DR-TB, pero se suma a todo lo anterior. El tratamiento de primera línea de la TB tiene un coste de solo 22 dólares por paciente por curso de tratamiento de seis meses de duración,¹ pero el tratamiento de la DR-TB es considerablemente más caro: su precio es variable, puesto que el tratamiento debe individualizarse conforme al perfil de resistencias medicamentosas de cada paciente, pero el coste de un régimen de tratamiento estándar para la MDR-TB tal como recomiendan las guías de la OMS de 2011, de 24 meses de duración y con ocho meses de capreomicina inyectable, oscila entre los 4.000 y los 6.000 dólares.

Son cuatro los medicamentos que tienen un peso específico en todo el coste del régimen de tratamiento de la DR-TB: la capreomicina, la moxifloxacina, el PAS y la cicloserina. Utilizar kanamicina en lugar de capreomicina reduce el precio a 2.850 dólares, pero el coste sigue siendo muy alto.

TABLA 1:

Coste en dólares del régimen de tratamiento estándar de la MDR-TB con una duración de 24 meses y a base de cicloserina y ocho meses de capreomicina inyectable, utilizando medicamentos de calidad asegurada, según precios proporcionados en este informe.

MEDICAMENTO	DE PRECIO MÁS BAJO Y CALIDAD ASEGURADA		DE PRECIO MÁS ALTO Y CALIDAD ASEGURADA	
	Precio x unidad	Coste x régimen	Precio x unidad	Coste x régimen
Capreomicina frasco de 1gr	5,34	1.281,6	8	1.920
Cicloserina caps de 250mg	0,58	1.252,8	0,8	1.728
Etionamida tab de 250mg	0,07	151,2	0,1	216
Moxifloxacina tab de 400mg	1,68	1.209,6	1,85	1.332
Pirazinamida tab de 400mg*	0,02	57,6	0,02	57,6
Coste total del régimen		3.952,8		5.253,6

*Precio extraído del catálogo online del Servicio Mundial de Medicamentos (GDF en inglés) en http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp

TABLA 2:

Coste en dólares del régimen de tratamiento estándar de la MDR-TB con una duración de 24 meses y a base de PAS y ocho meses de capreomicina inyectable, utilizando medicamentos de calidad asegurada, según precios proporcionados en este informe.

MEDICAMENTO	DE PRECIO MÁS BAJO Y CALIDAD ASEGURADA		DE PRECIO MÁS ALTO Y CALIDAD ASEGURADA	
	Precio x unidad	Coste x régimen	Precio x unidad	Coste x régimen
Capreomicina frasco de 1gr	5,34	1.281,6	8	1.920
PAS / PAS sódico	1,45	2.088	1,57	2.260,8
Etionamida tab de 250mg	0,07	151,2	0,1	216
Moxifloxacina tab de 400mg	1,68	1.209,6	1,85	1.332
Pirazinamida tab de 400mg*	0,02	57,6	0,02	57,6
Coste total del régimen		4.788		5.786,4

*Precio extraído del catálogo online del Servicio Mundial de Medicamentos (GDF en inglés) en http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp

EL MERCADO ES PEQUEÑO Y ESTÁ FRAGMENTADO

La mayoría de medicamentos para tratar la DR-TB, con las notables excepciones de la linezolida y la moxifloxacina, se desarrollaron hace tanto tiempo que las patentes, que por regla general actúan para impedir la competencia y de ese modo poder mantener los precios altos más tiempo, hace mucho que han prescrito y ya no actúan como barrera.

Estos precios elevados se deben a que, como la capacidad para diagnosticar y tratar la DR-TB es limitada, la demanda actual del mercado es baja, y no supone un incentivo suficiente para los fabricantes. El mercado mundial para la DR-TB se valoró en 300 millones de dólares en 2010, y solo 125 millones de dólares se adquirieron a través del sector público.³

Como la actual capacidad de diagnosticar y tratar la DR-TB es escasa, el reducido tamaño del mercado internacional no es lo bastante atrayente para los fabricantes. Además, todavía existen importantes variaciones entre los regímenes utilizados por los programas nacionales, lo que supone, además, una importante fragmentación del mercado. Un ejemplo: no existe un consenso general entre el uso de la etionamida o la protionamida, entre la cicloserina o la terizidona, ni entre la capreomicina y otros medicamentos inyectables. Y otro ejemplo más: los requisitos de las presentaciones de los medicamentos para tratar la DR-TB difieren entre India y el resto del mundo.

El resultado es que los fabricantes no pueden alcanzar las economías de escala necesarias para reducir los precios. Una mayor competencia de mercado entre múltiples productores quizás podría ayudar, pero el impacto seguiría siendo limitado. Por tanto, el reto más importante hoy en día es afianzar el fragmentado y frágil mercado actual y asegurar una mayor demanda para lograr una reducción de precios.



© Bithin Das

DESCUBRIENDO LA EPIDEMIA DE LA DR-TB

Aunque diagnosticar a tiempo y de forma precisa la DR-TB sigue suponiendo un reto importante para la mayor parte de países con una elevada carga de la enfermedad, los avances diagnósticos recientes proporcionan una oportunidad clave para mejorar significativamente el diagnóstico de la DR-TB e incrementar la demanda de su medicación de la DR-TB. Con la introducción de pruebas de amplificación del ácido nucleico (AAN), como Xpert MTB/RIF, se espera que contribuya a triplicar el número de diagnósticos de la DR-TB⁴ y, a su vez, que ayude a disminuir significativamente el tiempo que se tarda en iniciar su tratamiento: con el Xpert MTB/RIF se tarda unas dos horas en detectar la TB y las resistencias medicamentosas, mientras que con el cultivo convencional y las pruebas de sensibilidad medicamentosa se tarda más de cuatro semanas).

Para descubrir la epidemia de la DR-TB es imprescindible mejorar el

acceso al diagnóstico a través de Xpert MTB/RIF. Hay que optimizar sus características operativas y asegurar el acceso a pruebas de confirmación mediante cultivos, pruebas de sensibilidad fenotípicas y ensayos por sonda lineal. Además, será crucial desarrollar pruebas de amplificación del ácido nucleico de nueva generación menos sofisticadas, más sólidas y mejor adaptadas a entornos con recursos limitados.

Deben desarrollarse también nuevas herramientas que sean menos caras y que permitan diagnosticar la tuberculosis pediátrica o extrapulmonar mediante una gama de tipos muestra. Finalmente, también es crucial asegurar el acceso adecuado al diagnóstico de la TB en entornos periféricos, que es donde se encuentran la mayoría de pacientes. A estas alturas todavía no se dispone de este tipo de pruebas, por lo que las investigaciones en desarrollo deberían centrarse en conseguir esta importante herramienta.

LAS FUENTES DE SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS DE CALIDAD GARANTIZADA SON INSEGURAS

El modesto tamaño del mercado también tiene un efecto sobre la seguridad de las fuentes de suministro con garantías de calidad.

La situación general de los medicamentos para tratar la DR-TB ha mejorado ligeramente con respecto a inicios de 2011, cuando se publicó la primera edición de este informe. Ahora hay disponibles más fuentes de medicamentos de calidad para su adquisición como tratamiento de la TB: tres nuevos fabricantes han sido aprobados por el Programa de Precalificación de la OMS para la ofloxacina, dos fabricantes para la levofloxacina y una fuente para el PAS sódico. Además, la OMS está evaluando productos de otras fuentes, y el Servicio Mundial de Medicamentos y el Panel Revisor de Expertos del Fondo Mundial, un mecanismo adicional para evaluar la calidad de los medicamentos, también ha concedido permiso de compra temporal a dos fuentes de protionamida, una de moxifloxacina, una de etionamida, una de levofloxacina y otra de cicloserina.

Otras fuentes han recibido también autorización para comercializar sus productos por parte de otras autoridades reguladoras.

A pesar de estos avances, la situación sigue siendo frágil y el suministro para el mercado de medicamentos para la DR-TB de calidad garantizada es aún poco consistente. Un 30% de medicamentos descritos en este informe – la kanamicina, la terizidona, la clofazimina y la linezolida – todavía dependen de un solo proveedor, e incluso los medicamentos para los que por menos existen dos proveedores, a menudo dependen del mismo fabricante para el ingrediente farmacéutico activo. Para todos estos medicamentos, el aprovisionamiento es muy vulnerable a rupturas.

El ejemplo de la kanamicina ilustra los riesgos asociados a depender de pocas fuentes de un medicamento determinado: varios fabricantes registraron la kanamicina para su uso en los EEUU, aunque todos menos uno más tarde abandonaron la producción,

debido a una caída de la demanda en países ricos. De las tres fuentes que suministran kanamicina con calidad garantizada a nivel mundial, la primera se vio obligada a suspender la producción porque el proveedor de su ingrediente farmacéutico activo (IFA) se trasladó a otra zona en 2009; la segunda también experimentó un problema de aprovisionamiento en 2010 y abandonó la producción durante un tiempo, lo que hizo que los programas pasaran a depender de un tercer fabricante con capacidad limitada, tanto que el fabricante dedicó toda producción al Servicio Mundial de Medicamentos, lo que dejó a otros programas de tratamiento de la DR-TB sin fuente de suministro. Por suerte, esta situación ahora ya está resuelta, pero esta experiencia sirve de lección.

Las fuentes de IFA también son limitadas. Un estudio de 2010 para el Servicio Mundial de Medicamentos observó que el suministro de IFA era vulnerable para la amikacina, la kanamicina, la protionamida y la clofazimina.⁵

CONSEGUIR QUE LOS MEDICAMENTOS LLEGUEN A LOS PACIENTES: UNA DIFICULTAD AÑADIDA

Los proveedores de tratamientos se enfrentan a barreras adicionales a la hora de conseguir que los medicamentos lleguen a los países y a los pacientes que los necesitan.

Una de estas barreras es el plazo de entrega: los pedidos de medicamentos para la DR-TB hechos al GDF suelen ser pequeños y los fabricantes tienden a agrupar varios pedidos antes de producir una nueva remesa, lo que conlleva unos plazos de entrega de cuatro a seis meses, esto es, el tiempo que va desde que se hace el pedido hasta que se recibe finalmente el producto en el país. Para superar estas dificultades, UNITAID ha financiado unas reservas para que el GDF pueda organizar envíos más ágiles. En 2011, 60 programas nacionales de lucha contra la tuberculosis utilizaron esta reserva, lo que sirvió principalmente para complementar pedidos en ausencia de las cantidades solicitadas. Veinte programas nacionales de lucha contra la tuberculosis hicieron 25 pedidos urgentes en 2011, que se entregaron en un plazo medio de 31 días.⁶ Desgraciadamente, 25 pedidos urgentes con envíos

expres representan solo una pequeña proporción de los pedidos al GDF.

La falta de un proceso racionalizado entre previsión de necesidades, evaluación de costes y planificación de pedidos, la firma de acuerdos, y el desembolso de fondos por parte de los donantes contribuye a que los plazos de entrega de los medicamentos para la DR-TB sean excesivamente largos. Los programas nacionales de lucha contra la TB también deben pagar el total de sus pedidos para que el GDF pueda empezar a procesarlos, y si los acuerdos con los financiadores y el consiguiente desembolso de fondos se retrasan, todo el proceso se bloquea. Un mecanismo de fondos de reserva en el que el dinero pueda adelantarse a los países en espera de recibir los fondos de sus donantes podría solventar este bloqueo.

Los retrasos se deben también, en buena parte, a las normativas nacionales: como los medicamentos para la DR-TB no suelen estar registrados en los países donde se llevan a cabo los proyectos de tratamiento, con frecuencia se

requiere una autorización especial que suele ser muy engorrosa de conseguir para poder importarlos. Al menos, eso es lo que demuestra la experiencia MSF. Además, muchos países son lentos a la hora de poner en marcha los procesos de registro para medicamentos que ya han conseguido el sello de garantía por parte del programa de precalificación de la OMS.

Finalmente, algunos de estos medicamentos para la DR-TB topan con barreras adicionales que les impiden llegar a los pacientes que padecen dicha enfermedad. Por ejemplo, ni la linezolida ni la clofazimina han sido oficialmente indicadas para la DR-TB; el acceso a la clofazimina para el tratamiento de pacientes con XDR-TB se ha denegado por motivos de eficacia poco clara,² y la linezolida es extremadamente cara. Por consiguiente, aunque existe un productor de calidad garantizada para ambos medicamentos, acceder a ellos a un precio asequible resulta muy difícil. Para más detalles, referirse a los perfiles de los medicamentos más adelante.

RESPONDIENDO A LOS RETOS

Al diagnosticar a pacientes con DR-TB de una forma más eficiente y más rápida, se ha podido comprobar que las nuevas pruebas diagnósticas tienen el potencial de incrementar la demanda de medicamentos para la DR-TB, ayudando a su vez a exponer la verdadera magnitud de la crisis.

Además de estimular la demanda y animar a los países a ampliar el tratamiento, deben explorarse otras vías:

COMPRAS COORDINADAS

Coordinar la suma de demandas de cada país individual aunando sus compras puede potencialmente aportar una solución global a los problemas de interrupción del aprovisionamiento de IFA y/o formulaciones acabadas.

Hoy el Servicio Mundial de Medicamentos (GDF en inglés) actúa como mecanismo de adquisición de medicamentos para la DR-TB sumando demandas generadas a través de las subvenciones a programas de DR-TB hechas por el Fondo Mundial para la Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria. En 2010, se canalizaron 40 millones de dólares americanos a través de este mecanismo, consistente en sumar las compras de medicamentos y diagnósticos para la TB.⁷ Desde 2011 ya no es una condición indispensable asegurarse la luz verde del Comité de Aprobación (GLC en inglés) para la adquisición de medicamentos para la DR-TB a través del GDF. Ahora, los países tienen la posibilidad de adquirir regímenes parciales a través del

GDF, siempre y cuando se cumpla el compromiso de que los medicamentos del GDF adquiridos por dichos países solo se utilizarán junto a medicamentos de calidad garantizada. Paralelamente, las oficinas regionales del GLC han estado concentrándose en el monitoreo y en la asistencia técnica a países, y siguen implicados en el proceso de aprobación de los programas financiados por el Fondo Mundial.²

En un mercado tan volátil y fragmentado, aunar compras podría facilitar soluciones a las interrupciones de suministro, puesto que muy pocos países tienen la capacidad o los recursos para identificar nuevas fuentes de medicamentos de calidad garantizada de forma autónoma. Sin embargo, un mecanismo para aunar recursos por sí solo no asegurará ni mantendrá un mercado de medicamentos asequibles de calidad a menos que el tamaño de la demanda que cubre sea sustancial.

“Es responsabilidad colectiva de la comunidad implicada en la TB actuar para que los pacientes puedan tener acceso a un mejor tratamiento sin más dilación. La Unión ya está probando un régimen de tratamiento para la MDR-TB, y los otros actores también deben actuar. En 2013 saldrán al mercado dos nuevos medicamentos activos contra la TB – los primeros en décadas –, y esto no puede demorarse más.”

Christophe Perrin,
Farmacéutico, Unión
Internacional Contra la
Tuberculosis y las Enfermedades
Respiratorias



© Krisanne Johnson

EL PAPEL DE LOS PAÍSES CON INGRESOS MEDIOS

Con el mercado de los medicamentos para la DR-TB prácticamente concentrado en su totalidad en los países BRICS - Rusia, India y China representan un 60% de todos los casos de DR-TB entre los 22 países con mayor carga de esta enfermedad –, las decisiones relativas a compras tomadas en estos países tendrán un impacto considerable sobre cómo se moldea el mercado en el futuro.¹ Si se comprometiesen a utilizar medicamentos para la DR-TB que cumplieren los estándares de calidad de la OMS, la demanda mundial de éstos se consolidaría, lo que probablemente conllevaría que más proveedores de calidad de IFA y de formulaciones acabadas entrasen en el mercado.

Estos países también juegan un papel muy importante en la fabricación de IFA y de formulaciones acabadas: un 80-85% de los ingredientes farmacéuticos activos, incluidos los medicamentos de segunda línea, se

producen en China, principalmente debido a la avanzada tecnología de fermentación y a sus costes bajos de fabricación.⁸ India es también un importante productor de formulaciones acabadas para la TB. Sin embargo, no todos los medicamentos producidos y comercializados en estos países reúnen los estándares de la OMS.^{9, 10}

Exponer a un gran número de pacientes con TB a medicamentos cuya calidad no esté garantizada representa una seria amenaza para la salud pública. Se han llevado a cabo varias iniciativas para abordar esta amenaza y promover la disponibilidad de medicamentos de calidad en estos países, tanto en materia de producción como de adquisición. Por ejemplo, desde 2009, se han puesto en marcha iniciativas con el objetivo de potenciar la producción de medicamentos para la TB de calidad asegurada en China,^{11, 12, 13} pero para ello se requiere el compromiso adicional del gobierno para incrementar el acceso

a tratamiento de la TB con garantías de calidad. En Brasil, en cambio, el gobierno ha mostrado tener la voluntad política para controlar el mercado de los medicamentos para la TB con fármacos para tratar tanto la TB resistente y la sensible a los medicamentos solamente en el sector público y de forma gratuita.¹⁴

En otros países, sin embargo, los medicamentos para la TB y DR-TB se canalizan a través de los programas de TB y no se regula su expedición. En India, por ejemplo, los medicamentos para tratar tanto la TB sensible a los medicamentos como la DR-TB pueden comprarse sin receta médica en el mercado privado.¹⁵ Los pacientes no tienen más remedio que comprar estos medicamentos de su bolsillo, muchas veces sin poder permitirse adquirir toda la medicación completa del tratamiento, lo que puede tener un importante impacto negativo, ya que puede desencadenar más resistencias.

CREANDO INCENTIVOS PARA LOS FABRICANTES

Parte del problema de que haya tan pocas fuentes de calidad para el aprovisionamiento internacional podría resolverse vinculando fondos a la adquisición de medicamentos con garantías de calidad. El problema es que, mientras el Fondo Mundial requiere que los medicamentos procurados por los programas de DR-TB que financia reúnan los estándares de calidad de la OMS, contribuyendo así a sumar demandas de medicamentos de calidad asegurada, hay otros donantes – como es el caso del Banco Mundial- que no fijan criterios de calidad específicos.

El hecho de que hayan autoridades reguladoras poco sólidas que permitan comercializar productos que no reúnen los estándares de calidad de la OMS es una prueba de que la calidad de los medicamentos no se prioriza lo bastante. Los esfuerzos en el avance de la calidad y precios de los medicamentos deben dirigirse también hacia los fabricantes, para animarles a mejorar el cumplimiento de estándares de calidad reconocidos internacionalmente y presentar dossiers de productos con los que sea posible evaluar su calidad, sea a través del Programa de Precalificación

de la OMS o de otras autoridades reguladoras.

El problema es que, hasta la fecha, instituciones, gobiernos y la OMS no han hecho lo bastante al respecto.

Un paso que ha tenido una buena acogida es la política adoptada en 2010 por el GDF, que subraya a los fabricantes la importancia de invertir en la calidad de los medicamentos, requiriendo que los productos cumplan con las garantías de seguridad dictadas por autoridades reguladoras como el programa de precalificación de la OMS o el Panel Revisor de Expertos del Fondo Mundial/ GDF. Dicho panel, por ejemplo, proporciona aprobación durante un periodo de tiempo limitado para productos que tengan menos de tres fuentes aprobadas bien por el Programa de Precalificación de la OMS o por una autoridad reguladora.

El GDF ha publicado ahora un resumen de precios online;¹⁶ y también ha proporcionado más información sobre productos utilizados para esta publicación, ayudando a incrementar la transparencia en materia de precio y calidad.

“Es alarmante que casi una tercera parte de los pacientes afectados por primera vez por tuberculosis que vemos en algunas de nuestras clínicas de Asia Central vengan con cepas ya resistentes a los medicamentos. Aunque hemos podido ampliar un poco el tratamiento dentro de nuestros proyectos, la realidad es que cada día tenemos que luchar con herramientas y medicamentos insuficientes para abordar la enfermedad. Ahora, con dos nuevos medicamentos en el mercado a partir del año que viene, tenemos la oportunidad histórica de mejorar el tratamiento de la DR-TB. Estos medicamentos tienen que ser introducidos de forma efectiva para que los gobiernos y los proveedores de tratamiento puedan ampliar la respuesta a esta crisis.”

Dr. Teshome Ashagre,
Coordinador Médico, MSF
Uzbekistán



© Natalia Sergeeva / MSF

“La tuberculosis multirresistente a los medicamentos es una emergencia de salud pública que va a más; sin embargo la respuesta global es pésima, con niveles muy bajos en pruebas de detección y tratamiento. Con casi uno de cada veinte pacientes de TB sometidos a las pruebas de resistencia a los medicamentos, estamos viendo solo la punta del iceberg. Incluso si te diagnostican y tienes la suerte de recibir tratamiento para la TB resistente a los medicamentos, es terrible que sólo tengas un 48% de posibilidades de curarte. Necesitamos más pruebas diagnósticas, más tratamientos y mejores medicamentos para hacer que el tratamiento sea más efectivo y para que los pacientes los toleren mejor”

Dra. Grania Brigden,
Asesora de TB para la CAME

AFIANZANDO LA BASE DE FINANCIACIÓN

Para consolidar el mercado y responder a la demanda de medicamentos para la DR-TB se requiere financiación. En general, los fondos nacionales representan un 86% de toda la financiación para el control de la TB, con el Fondo Mundial aportando un 12% y otras agencias y subvenciones un 2%.¹⁷

El valor de las subvenciones del Fondo Mundial para la DR-TB va avanzando y en 2011 alcanzó los 130 millones de dólares. Según los informes de país, las mayores subvenciones son para India y China, con 36 y 31 millones de dólares respectivamente.¹⁷ Cuando solo se tienen en cuenta los fondos internacionales, la parte correspondiente al Fondo Mundial representa un 82% del total gastado, una cifra que asciende al 91% para la MDR-TB.¹⁷ El Fondo Mundial sigue siendo el financiador predominante para el acceso al tratamiento de la DR-TB.

Como consecuencia de ello, los problemas económicos del Fondo Mundial, que hicieron que la agencia tuviese que cancelar la undécima ronda de financiación en noviembre de 2011, pueden conducir a la limitación de las subvenciones para la DR-TB.

Una reestructuración en el Fondo Mundial podría restringir todavía

más la cantidad de subvenciones disponibles para la TB y también amenazar con recortes importantes de los fondos destinados a los países BRICS, que es la zona donde la carga de DR-TB es mayor. Aunque el tratamiento de la DR-TB se incluye entre los servicios esenciales a financiar bajo el ‘Mecanismo de Financiación Transicional’¹⁸ que se estableció para asegurar la continuación de las subvenciones, la lista de países elegibles para futuras subvenciones se ha restringido, y los países con ingresos medios con elevadas cargas de MDR-TB están amenazados con importantes recortes en lo que respecta al apoyo del Fondo Mundial. Cualquier cambio futuro en el Fondo Mundial debe tener en cuenta los elevados costes que supone ampliar la atención a la MDR-TB y asegurar que existen los fondos suficientes asignados para responder a ello.

Esta vulnerabilidad se produce en un contexto donde las necesidades son considerables: la OMS estima que se necesitan 3.000 millones de dólares más cada año para llenar el vacío en materia de fondos para la atención a la TB, una cifra que ni siquiera incluye las necesidades en materia de investigación y desarrollo.¹⁹

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO: NECESIDADES Y OPORTUNIDADES

POBLACIONES OLVIDADAS: NIÑOS Y ADULTOS CON VIH/SIDA

Hasta la fecha ha habido tan poca investigación que ni siquiera se ha podido determinar el mejor uso de los medicamentos existentes para tratar la DR-TB, cuyo tratamiento actual se basa en la experiencia y la opinión de expertos en lugar de ensayos clínicos, y con muchas “zonas grises” en las que las opiniones de esos expertos puede que no coincidan.

Los niños constituyen un grupo especialmente olvidado. Entre un 10 y un 15% del total de casos de TB se dan en niños y un porcentaje similar puede asumirse entre los nuevos casos de DR-TB.²⁰ Sin embargo, la guía programática de la OMS publicada en 2011 no ofrecía pautas sobre la dosificación y el uso de medicamentos para la DR-TB en niños y adolescentes, y únicamente tres medicamentos que aparecen en este informe (amikacina, levofloxacina y linezolid) han sido desarrollados como formulaciones pediátricas. Además de escasear, ninguna está incluida en el catálogo de productos del GDF, lo que significa que los proveedores de tratamiento no pueden comprarlos a través del mismo. Los proveedores de tratamiento que intentan prestar asistencia a niños con

TB tienen que hacerlo manipulando las formulaciones para adultos, como por ejemplo triturando o partiendo los comprimidos para conseguir la dosis requerida. Esto comporta un importante riesgo de administrar una sobredosis o infradosis de la medicación que necesitan.

Además, no se han establecido datos sobre la seguridad y eficacia para la mayoría de medicamentos utilizados en el tratamiento de la DR-TB aplicado a pacientes infantiles. Como ya se ha dicho anteriormente, solo tres de los medicamentos que aparecen en este informe han sido autorizados para su uso en niños, pero uno de ellos, la levofloxacina, no ha sido aprobado para tratamientos de más de 14 días de duración, cuando un niño con DR-TB necesitaría tomar esta medicación durante cerca de dos años.

Las interacciones entre medicamentos para la DR-TB y para el VIH son aún demasiado desconocidas.²¹ De momento, esta investigación no es prioritaria para quienes desarrollan medicamentos para el VIH porque la coinfección con la TB hoy en día es infrecuente en países ricos, lo que es

especialmente problemático, dado que la TB es hoy la principal causa de muerte en personas VIH positivas.²²

La falta de investigación en muchos medicamentos para tratar la DR-TB es flagrante. Para la kanamicina, la amikacina y la capreomicina, por ejemplo, no se ha estudiado el potencial de toxicidad renal cuando se utiliza junto con el tenofovir, la columna vertebral del régimen de tratamiento de primera línea para el VIH recomendado por la OMS. Se sospecha que los medicamentos de la clase de los fluoroquinolones – la moxifloxacina, la levofloxacina y la ofloxacina – interactúan con los inhibidores de la proteasa como el lopinavir y el atazanavir (ambos parte de los regímenes de segunda línea para el VIH). También se han pronosticado interacciones medicamentosas entre la etionamida y la proionamida y ARVs como la nevirapina y el efavirenz. Y se conoce muy poco sobre las posibles interacciones de otros medicamentos, como la cicloserina, la terizidona y el PAS.

BUENAS NOTICIAS TRAS MEDIO SIGLO DE ABANDONO

Con un tratamiento caro, complejo, tóxico, no lo bastante efectivo y con unas tasas de éxito de en torno a solo un 50%,²³ muchos esperan que entre los productos en la cadena de investigación y desarrollo (I+D) aparezca un nuevo régimen que pueda responder a estos problemas.

Durante décadas se ha descuidado la I+D en el campo de los diagnósticos y medicamentos para la TB porque la enfermedad afecta principalmente a los habitantes de los países en desarrollo y por tanto no representa un mercado lucrativo para la industria farmacéutica.

Comparada con las cadenas de desarrollo de tratamiento de otras

enfermedades, la de la TB sigue siendo bastante limitada. Ahora, tras casi medio siglo de abandono, en los últimos años se han producido prometedores avances, con varios medicamentos en fase de ensayo clínico (cuatro readaptaciones, seis nuevos medicamentos y tres nuevas clases de medicamentos).²⁴ Lo más prometedor es que dos compuestos completamente nuevos, la bedaquilina y la delamanida, se han presentado a las autoridades reguladoras para su aprobación como tratamiento de la MDR-TB, los primeros para la TB en medio siglo. Estamos ante una oportunidad sin precedentes de empezar a construir un nuevo enfoque para tratar la DR-TB. Cómo se utilicen

estos medicamentos será crucial: ¿se añadirán al régimen ya existente para optimizar resultados o se concebirán regímenes totalmente nuevos?

El acceso a estos prometedores medicamentos deberá acelerarse para mejorar la eficacia, acortar la duración y reducir los efectos adversos del actual régimen de tratamiento de la M/XDR-TB.

Existe la oportunidad de desarrollar uno o más regímenes que alcancen estas metas y que, además, respondan a las barreras programáticas que los tratamientos actuales ponen a quienes los implementan.

ENSAYOS CLÍNICOS, CONSTANTES Y PLANIFICADOS

Se están efectuando ensayos clínicos con medicamentos existentes para acortar la duración del tratamiento actual de la MDR-TB. La Unión, por ejemplo, está patrocinando la Evaluación de un Régimen de Tratamiento Estandarizado de medicamentos para combatir la tuberculosis en pacientes con MDR-TB (STREAM). Dicho programa analizará un régimen de tratamiento estandarizado de nueve meses de duración para la MDR-TB que obtuvo excelentes resultados: se trata de un estudio realizado en Bangladesh, basado en la observación, que aparentemente obtuvo una tasa de curación del 87%.²⁵ Tomando como modelo el régimen de Bangladesh, el STREAM utiliza moxifloxacina, clofazimina, etambutol, y pirazinamida para nueve meses, suplementado con protionamida, kanamicina, e isoniazida durante una fase intensiva de cuatro meses. El objetivo de este estudio es demostrar que este régimen de tratamiento de MDR-TB más corto es tan o más efectivo que los tratamientos más largos que a día de hoy se utilizan en todo el mundo.

En la actualidad están en marcha dos ensayos en fase III con dos medicamentos a punto de ser aprobados y salir al mercado:



❖ **delamanida:** se ha iniciado un estudio para determinar la seguridad y la eficacia de la delamanida para seis meses en pacientes con MDR-TB. Se trata de un ensayo de grupos paralelos, randomizado, controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico,²⁶ que estudia a pacientes con un cultivo positivo para la MDR-TB pulmonar, añadiendo delamanida a la fase intensiva del actual régimen recomendado por la OMS.

❖ **bedaquilina:** un ensayo en fase III que compara nueve meses de tratamiento con bedaquilina frente al uso de placebo dentro del régimen de fondo utilizado en el ensayo STREAM empezó a reclutar pacientes a finales de 2012²⁷, incluyendo a una subpoblación de pacientes VIH positivos coinfectados.

Otras organizaciones están efectuando ensayos para nuevos regímenes, pero los resultados no se esperan hasta dentro de varios años.²⁸

“La TB sigue siendo la principal causa de muerte entre personas VIH positivas, y en el África subsahariana hemos estado trabajando para asegurar que la gente consigue el tratamiento que necesita para ambas enfermedades al mismo tiempo, en el mismo lugar y a manos del mismo profesional sanitario. Para la DR-TB, hemos desarrollado estrategias para dispensar atención a las personas en sus comunidades, lo que ha demostrado ser un éxito. Pero resulta muy difícil ver como tus pacientes intentan hacer frente a los terribles efectos secundarios de este duro tratamiento de dos años de duración. Necesitamos de forma urgente un tratamiento para la DR-TB que pueda curar a las personas en menos tiempo y con menos efectos secundarios.”

Dr. Kazi Arif Uddin,
Coordinador de TB en el Centro de Salud Integral de Matsapha, MSF Suazilandia

USO COMPASIVO: PONIENDO TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES A DISPOSICIÓN DE PACIENTES SIN OPCIONES

Cuando hablamos de uso compasivo nos referimos a proporcionar terapias experimentales vitales para pacientes que padecen enfermedades para las que no existe un tratamiento satisfactorio ni/ o que no pueden entrar en ensayos clínicos. Este concepto también es conocido como ‘acceso ampliado’ o ‘acceso especial’, y ya hace tiempo que se ha convertido en el enfoque estándar para enfermedades como el cáncer y el VIH/sida.

En 2008, la OMS aprobó la aplicación del uso compasivo para la DR-TB, teniendo en cuenta nuevos compuestos para la TB aún en fase de desarrollo clínico.²⁹ No obstante, para que se pueda utilizar tiene que existir un marco regulador necesario.²⁹ a menudo en países con una elevada carga de DR-TB hay poca experiencia en el uso compasivo, por lo que deberá desarrollarse dicho marco. La experiencia de MSF en el intento de

asegurar un acceso al uso compasivo de la bedaquilina en Sudáfrica demuestra que es necesaria una voluntad política que asegure que esto se desarrolla en el tiempo establecido, de forma que los pacientes con pocas opciones puedan beneficiarse realmente de estos tratamientos experimentales.³⁰

Quienes desarrollan medicamentos tienen la última palabra sobre si suministrar o no un determinado fármaco para uso compasivo y, de ser así, bajo qué condiciones.

Con los resultados de nuevos medicamentos en ensayo en fase III y otros en estudios en fase II ahora publicados, hay una serie de medicamentos con el potencial para uso compasivo. Es necesaria una mayor sensibilización sobre esta opción para tratar a pacientes con DR-TB en estado crítico, y debe desarrollarse el marco regulador que lo permita.³¹

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Si no se trata, la tuberculosis resistente a los medicamentos mata y fomenta la propagación de la enfermedad.

Con una capacidad insuficiente para diagnosticar la DR-TB y pocos pacientes bajo tratamiento, la demanda de medicamentos para la DR-TB es baja, sobre todo de medicamentos de calidad garantizada por la OMS. Por lo tanto, son pocos los incentivos para que nuevos productores se introduzcan en el mercado o para que productores ya existentes inviertan en reunir los estándares de calidad de la OMS o incrementen su capacidad de fabricación. Esto crea un círculo vicioso, ya que un abastecimiento limitado de medicamentos y medicamentos caros contribuye a su vez a obstaculizar la ampliación del tratamiento de la DR-TB. La inseguridad en materia de suministro debido al retraso en las entregas de los pedidos o a una interrupción del aprovisionamiento es consecuencia de que los programas hayan actuado con cautela en lugar de mostrarse ambiciosos en lo que respecta al número de personas que pretenden tratar, lo que también es un desincentivo directo para la ampliación del tratamiento.

Hay que animar la demanda y la aparición de nuevos métodos diagnósticos que permitan una detección más fácil y rápida de la DR-TB. A su vez, es crucial que el acceso al diagnóstico de la DR-TB se refuerce con una implementación adecuada de los diagnósticos actuales, incluido el método Xpert MTB/RIF. Esto ayudará a agilizar el diagnóstico y la identificación de la verdadera necesidad de un tratamiento para la DR-TB.

Con dos nuevos medicamentos activos contra la DR-TB a punto de salir al mercado, la comunidad mundial especialista en TB debe aprovechar la coyuntura para cambiar los procesos relacionados con el tratamiento de la DR-TB, y trabajar activamente para valorar la mejor forma de introducir los nuevos medicamentos. Solo un régimen de tratamiento mucho más corto y con muchos menos efectos secundarios

permitirá a ampliar considerablemente el número de tratamientos de la DR-TB.

El Servicio Mundial de Medicamentos (GDF):

- debe seguir publicando los precios de los medicamentos en su web para mejorar la transparencia
- debe trabajar en la expansión de las reservas existentes para disminuir el tiempo que tardan los países en recibir medicamentos para todos los pedidos, y no solo los urgentes
- debe desarrollar más un fondo de reserva estratégico con financiadores internacionales para ofrecer a los fabricantes una garantía económica que afiance la producción y el suministro de medicamentos para la TB de segunda línea

La Organización Mundial de la Salud (OMS):

- debe promover el uso de medicamentos de calidad a nivel de país
- debe mantener el equilibrio entre estimular una oferta óptima de medicamentos de segunda línea más antiguos y la introducción de nuevos compuestos
- debe apoyar la evaluación de regímenes de tratamiento más cortos y proporcionar consejos oportunos sobre el uso de nuevos compuestos

Los financiadores:

- deben apoyar la investigación para definir un régimen de tratamiento mejor y más corto con la inclusión de medicamentos más nuevos
- deben promover el uso de medicamentos de calidad asegurada a nivel de país armonizando los criterios de calidad para las compras de medicamentos
- deben racionalizar la cadena de suministros tanto a nivel de país como a nivel mundial

Los gobiernos:

- deben comprometerse a utilizar medicamentos que reúnan los estándares de la OMS
- deben asegurar que los pacientes tengan acceso gratuito a un curso completo de tratamiento de la DR-TB en programas de calidad
- deben regular los medicamentos de la DR-TB para preservar su eficacia y evitar el desarrollo de resistencia
- deben crear un marco para los programas de uso compasivo



© Natalia Sergeeva / MSF

CASO PRÁCTICO: “LOS MEDICAMENTOS SE HAN CONVERTIDO EN MI ALIMENTO”

Las personas a quienes se administra el tratamiento de la DR-TB deben tomar hasta seis medicinas diferentes, lo que al final significa unas 20 píldoras al día durante dos años, y deben recibir una inyección diaria muy dolorosa durante seis meses. A menudo, los pacientes sufren una retahíla de efectos secundarios intolerables como náuseas, vómitos severos, depresión, conducta agresiva, alucinaciones, vértigo, pérdida auditiva, diarrea y aletargamiento, lo que, a su vez, puede comportar la necesidad de tomar medicamentos adicionales para mitigarlos.

Las personas sometidas a este tratamiento interrumpen su vida habitual y a muchos les cuesta adherirse a su medicación. Como consecuencia, muchos pacientes abandonan el tratamiento, lo que hace aumentar el riesgo de desarrollar formas más extensivamente resistentes y de propagación.

Shanti,* de India, cuenta su historia de vida con la DR-TB.

Shanti creció cerca de la playa en Bombay, India. En 2006, empezó a sufrir diarrea y episodios de fiebre y vómitos. Un año más tarde, fue diagnosticada con VIH e inició el tratamiento antirretroviral.

Al mismo tiempo, se le administró el tratamiento para la TB sensible a los medicamentos, pero no respondió a ninguno de los tres cursos seguidos de tratamiento administrados. Finalmente, descubrió que padecía TB resistente a los medicamentos. En 2011, finalmente pudo empezar el tratamiento para la DR-TB gracias a MSF.

Para la TB solamente, Shanti tenía que tomar seis comprimidos por la mañana y ocho por la noche, además de la medicación diaria para el VIH. A menudo decía que sus medicamentos se habían convertido en su alimento.

Los efectos secundarios de la medicación hacían la vida muy difícil para Shanti.

“No puedo comer bien. Vomito todo el tiempo y me siento adormilada todo el día. Mi cabeza es como si ya no funcionase, estoy muy afligida. Después de tomar la medicación me siento mareada y tengo un calor insoportable.”

Cuando Shanti acudió a MSF estaba muy débil. Se había gastado casi todo su dinero en pruebas que no le aclaraban qué le ocurría y en medicamentos que no habían conseguido curarla; había tardado años en conseguir la ayuda que realmente necesitaba. Lamentablemente, a los pocos meses de haber empezado el tratamiento con MSF, Shanti murió debido a complicaciones asociadas al estado tan avanzado de su enfermedad.

Por desgracia, la historia de Shanti no es una excepción. Los pacientes que acuden a la clínica de MSF suelen llegar en muy mal estado y algunos incluso mueren antes de poder empezar su tratamiento. Muchos de ellos ya han sido tratados en el sector privado con regímenes de tratamiento de la TB inadecuados. A menudo, la falta de monitoreo entre los médicos particulares no permite asegurar que los pacientes tomen su medicación de forma continuada. El elevado coste de los medicamentos también obliga a muchos pacientes en el sector privado a interrumpir el tratamiento antes de curarse.

“Si el mercado privado sigue con la venta de medicamentos sin receta médica, vamos a ver el desarrollo de incluso más casos de TB resistente a los medicamentos” declara Piero Gandini, de MSF en India. “Existe la urgente necesidad de que las autoridades regulen el sector privado para que los tratamientos que se administren a pacientes y el apoyo que se les preste tenga una calidad aceptable.”

Con casi 66.000 nuevos casos cada año, India es el segundo país con una mayor carga de MDR-TB del mundo. Sin embargo, solo un 5% de las personas en India con esta enfermedad pueden obtener el tratamiento que necesitan para sobrevivir.¹

“Es realmente importante que las personas con TB sean diagnosticadas correctamente y que se les proporcione un tratamiento adecuado y toda la atención que necesiten. Es muy triste cuando no podemos salvar la vida de un paciente, pero a menos que las autoridades hagan más por responder al creciente problema de la resistencia a los medicamentos, vamos a ver más y más casos como éste”, añade Gandini.



© Bithin Das

* Nombre ficticio para proteger la identidad de la paciente



Este informe analiza las fuentes y precios de los medicamentos para tratar la tuberculosis clasificados dentro de los Grupos 2-5 en la Guía de 2011 de la Organización Mundial de la Salud para el Manejo Programático de la Tuberculosis Resistente a los Medicamentos, que registra importantes problemas de acceso y de abastecimiento, con un riesgo real de rupturas.³²

Grupos	Medicamentos
Grupo 1 – Agentes orales de primera línea	isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, rifabutin
Grupo 2 – Agentes inyectables	amikacina, kanamicina, capreomicina
Grupo 3 – Fluoroquinolones	gatifloxacina, moxifloxacina, levofloxacina, ofloxacina
Grupo 4 – Agentes orales bacteriostáticos de segunda línea	etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona, ácido para-aminosalicílico (PAS)
Grupo 5 – Agentes con una eficacia poco clara	clofazimina, linezolid, amoxicilina/clavulanato, claritromicina, imipenem, tioacetazona

Este informe no incluye:

- todos los medicamentos de primera línea del Grupo 1. Para los medicamentos de primera línea ocasionalmente utilizados en el tratamiento de la DR-TB, como por ejemplo la pirazinamida, el precio no constituye una barrera. Naturalmente, deberá prestarse atención a la calidad de los productos seleccionados.
- la gatifloxacina en el Grupo 3. No se ha incluido debido al controvertido perfil beneficio / riesgo que comporta. El medicamento no se incluyó en la Expresión de Intereses de julio de 2012 del Panel Revisor del Servicio Mundial de Medicamentos / Fondo Mundial³³ ni tampoco en la lista de precalificación de la OMS de junio de 2012 dirigida a los fabricantes.³⁴
- algunos medicamentos en el Grupo 5, que, aunque listados en la guía de la OMS, se utilizan en muy raras ocasiones, como por ejemplo el imipenem inyectable, cuya administración diaria dos veces al día es complicada tanto para los pacientes como para los proveedores del tratamiento. Los medicamentos adicionales del Grupo 5 excluidos son los que suelen estar indicados para tratar otras patologías, como por ejemplo la claritromicina y la amoxicilina/ clavulanato, de fácil acceso. De todas formas, hay que prestar atención a su calidad.

RECOGIDA DE DATOS

Se mandaron cuestionarios a las compañías que tenían, como mínimo, un producto antituberculosis bien listado en la lista de la OMS de Productos Medicinales Precalificados o de calidad aprobada por una autoridad reguladora, por lo que le consta a MSF y a la Unión. Se recogieron datos hasta julio de 2012.

INFORMACIÓN SOBRE PRECIOS

Los precios listados corresponden a los de compañías que acordaron hacerlos públicos. Una serie de fabricantes, entre ellos Aspen, Bayer, Mylan, Novartis, Pfizer, Teva y Vianex no tenían sus precios disponibles ni acordaron hacerlos públicos, y ni APP Pharma, ni Glenmark, ni Meiji respondieron.

Los precios aparecen en dólares americanos (US\$), redondeados al tercer decimal más próximo, y corresponden al precio unitario más bajo (es decir, el precio de un comprimido, cápsula o frasco). Cuando los fabricantes mandaron los precios para la misma formulación, que varían en función de su presentación (por ejemplo, blisters o frascos), se seleccionó el más bajo. Los precios recibidos en otras divisas distintas del dólar americano se convirtieron el 2 de julio de 2012 mediante la página de conversión de divisas www.oanda.com.

Los precios listados corresponden al precio ex works, excepto para los precios

de Cipla (FOB, Bombay) and Macleods (FCA, Bombay) – ver anexo 2 para más detalles.

Los precios listados en esta publicación son los proporcionados por los fabricantes; los precios pagados por el comprador pueden ser más altos debido a costes añadidos como por ejemplo, impuestos y gastos de distribución, o más bajos tras negociaciones o como resultado de procedimientos de compra efectivos. El documento no debe verse como una lista de precios de los fabricantes.

Los precios ex works que ofrece el mecanismo de compras conjuntas del Servicio Mundial de Medicamentos (GDF en inglés) están listados conforme al catálogo del GDF disponible en http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp (visitado en julio de 2012). Obsérvese que los precios del GDF pueden fluctuar durante el año si, por ejemplo, finaliza un acuerdo a largo plazo con diferentes proveedores.

INFORMACIÓN DE CALIDAD

Los productos en las tablas de precios constan como ‘aprobados’ son los que aparecen en la Lista de Productos Medicinales Precalificados de la OMS o bien tienen el visto bueno de una autoridad reguladora. Los productos que están siendo revisados por la OMS de cara a su Precalificación o una autoridad

reguladora o que han sido revisados y listados por el Panel Revisor de Expertos (PRE) del Fondo Mundial, constan en las tablas de precios como ‘en vías de evaluación’.

Las presentaciones para Precalificación de la OMS son confidenciales y todas las compañías mencionadas cuyo dossier ha sido aceptado para revisión han dado a MSF y a la Unión el permiso de desvelar esta información. Los productos que no han sido presentados todavía a la OMS para su Precalificación o a una autoridad reguladora no se han incluido en la tabla.

Los productos adquiridos por el Servicio Mundial de Medicamentos cumplen con la política de garantía de calidad del GDF. Esto significa que considera elegibles para adquisición por el GDF a todos los productos incluidos en la Lista de Productos Medicinales Precalificados de la OMS, aprobados por una autoridad reguladora o por la política conjunta de GDF/ PRE de garantía de seguridad que puede encontrarse en: http://www.stoptb.org/gdf/drugs_supply/quality_sourcing_process.asp

Como la información en la Lista de Productos Medicinales Precalificados por la OMS se actualiza regularmente, la lista debería consultarse de vez en cuando para obtener información actualizada en: <http://apps.who.int/prequal/>



AMIKACINA (AM)

GRUPO 2

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase terapéutica: antibiótico aminoglicósido.
- Código TCA: J01GB06.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como agente inyectable del Grupo 2.³⁵
- Incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS y en la 3ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales Pediátricos de la OMS.³⁷
- Presentaciones disponibles: solución para inyección: 500mg / 2ml; 100mg / 2ml. Como polvo para inyección A: 100mg, 500mg & 1g.
- Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) de EEUU: la fecha de la Solicitud de Nuevo Medicamento no se ha publicado en la web de la FDA de EEUU. La primera Solicitud Abreviada de Nuevo Medicamento fue aprobada el 22 de enero de 1981.³⁸
- Indicación aprobada en EEUU: la amikacina está indicada para el tratamiento a corto plazo de infecciones importantes por cepas susceptibles de bacterias Gram-negativas, incluida la septicemia bacteriana (incluida la sepsis neonatal), infecciones importantes de las vías respiratorias, de los huesos y de las articulaciones, del sistema nervioso central (incluida la meningitis) y de la piel y los tejidos blandos (incluida la peritonitis); quemaduras e infecciones postoperatorias (incluida la cirugía post-vascular).³⁹

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

AMIKACINA	Cipla	Medochemie	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado por PC OMS	Aprobado por AR / PRE	Política de Garantía de Calidad de GDF
Solución para inyección de 500mg/2ml	3,250	0,990	0,962 (Medochemie) 2,950 (Cipla)*

* Precio proporcionado por GDF; no aparece en el catálogo online

CUESTIONES DE ACCESO

No existe una diferencia clínica entre la kanamicina y la amikacina. Como tienen perfiles parecidos en lo que respecta a los efectos secundarios y muestran elevados niveles de resistencias cruzadas,³⁵ factores como el precio, la disponibilidad y la adaptabilidad de las formulaciones influirán en los programas nacionales de lucha contra la TB o los proveedores de tratamiento a la hora de seleccionar estos medicamentos.

La capreomicina puede ser efectiva en casos que muestren una resistencia a la amikacina.³⁵

Número de fuentes de calidad

Aunque son varias las fuentes de amikacina aprobadas por las autoridades reguladoras, hay pocas fuentes que suministren a los programas de lucha contra la TB. En enero de 2011, la primera amikacina genérica de Cipla fue precalificada por la OMS; el fabricante indio Micro Labs todavía se espera que presente un dossier para conseguir la precalificación de la OMS.

El fabricante Help S.A anunció que había interrumpido la producción de amikacina.

Adaptabilidad

La amikacina, como otros aminoglicósidos, y la capreomicina, no pueden administrarse oralmente. Esto supone una carga importante tanto para los programas de

tratamiento, ya que el personal cualificado debe ser quién administre el producto, como para el paciente, que debe someterse a dolorosas inyecciones durante ocho meses.

La amikacina está disponible en formulaciones en polvo y líquidas; estas últimas son más adaptables a entornos con recursos limitados, ya que no requieren reconstitución.

Pediatría

La amikacina está indicada para su uso en neonatos, bebés y niños.⁴⁰

Existe una dosificación más pequeña (100mg / 2ml) que permite administrar dosis más precisas a los niños. No hay precios para este producto en este informe y el producto no puede conseguirse a través del GDF.

Coinfección con el VIH

No se han efectuado estudios sobre la interacción antirretroviral, pero basándonos en los perfiles farmacocinéticos, el potencial para interacciones es bajo.

Sin embargo, existe el potencial de toxicidades aditivas, en especial con antirretrovirales que pueden causar toxicidad renal, como por ejemplo el tenofovir.⁴¹ Se requieren más estudios para confirmarlo.



KANAMICINA (KM)

GRUPO 2

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: antibiótico aminoglicósido.
- Código TCA: J01GB04.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como agente inyectable del Grupo 2.³⁵
- Incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS y en la 3ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales Pediátricos de la OMS.³⁷
- Presentaciones disponibles: solución para inyección: 1g/4ml, 500mg/2ml, 1g/3ml. Como polvo para inyección: 1g.
- Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) de EEUU: la fecha de la Solicitud de Nuevo Medicamento no se ha publicado en la web de la FDA de EEUU. La primera Solicitud Abreviada de Nuevo Medicamento fue aprobada el 13 de febrero de 1973. El único producto actualmente registrado en EEUU fue aprobado el 17 de noviembre de 2002.
- Indicación aprobada en EEUU: la kanamicina está indicada en el tratamiento a corto plazo de infecciones importantes causadas por cepas susceptibles de microorganismos.⁴²

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

KANAMICINA	Macleods	Panpharma	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	En vías de evaluación por para PC OMS	Aprobado por AR / aprobado por PRE approved	Política de Garantía de Calidad de GDF
1g de polvo para inyección	1,510	0,748	0,790 (Panpharma)*
Solución de 1g/4ml para inyección	xx	xx	2,580 (Meiji)

* Precio proporcionado por GDF; no aparece en el catálogo online.

CUESTIONES DE ACCESO

No existe una diferencia clínica entre la kanamicina y la amikacina. Como tienen perfiles parecidos en lo que respecta a los efectos secundarios y muestran elevados niveles de resistencias cruzadas,³⁵ factores como el precio, la disponibilidad y la adaptabilidad de las formulaciones influirán en los programas nacionales de lucha contra la TB o los proveedores de tratamiento a la hora de seleccionar estos medicamentos.

La capreomicina puede ser efectiva en casos que muestren una resistencia a la kanamicina.³⁵

Número de fuentes de calidad

En el pasado, en EEUU se registraron formulaciones con kanamicina de varios fabricantes diferentes. Sin embargo, en la actualidad sólo hay tres fuentes de kanamicina aprobadas por una autoridad reguladora: el fabricante estadounidense APP Pharma, Meiji en Japón y Panpharma en Francia. APP Pharma y Meiji no respondieron a los cuestionarios utilizados para esta publicación.

No hay fuentes de kanamicina precalificadas por la OMS, aunque un fabricante (Macleods) ha presentado un dossier para precalificación de la OMS y ha sido aceptado para evaluación.

El suministro de kanamicina sigue siendo vulnerable, con solo dos fuentes disponibles para la adquisición de medicamentos anti tuberculosis -Panpharma y Meiji – ambos han experimentado limitaciones de producción.

Panpharma ha resuelto problemas con la producción del ingrediente farmacéutico activo (IFA) causante de una interrupción del suministro a varios programas nacionales de lucha contra la TB en 2010. Meiji fue identificado por el GDF como una fuente alternativa en 2010; sin embargo, su capacidad de producción limitada significa que el precio de su producto es considerablemente más alto que el de Panpharma.

Hay otros fabricantes en China, India, en países de la antigua Unión

Soviética, y en otros países, pero se desconoce si cumplen o no con los estándares de calidad de la OMS.

Ingrediente farmacéutico activo

Problemas con la producción del ingrediente farmacéutico activo (IFA) han supuesto una barrera para el aumento del número de fuentes de calidad asegurada del producto acabado.

El IFA de la kanamicina se fabrica mediante un proceso especializado de fermentación. Hay pocos fabricantes en el mundo que tengan la capacidad de producir IFA de calidad garantizada a través de este proceso de fermentación, y el hecho que el IFA tenga que ser estéril incrementa todavía más la complejidad. La garantía de calidad del IFA es un factor clave en la aprobación del producto acabado a través de la Precalificación de la OMS o de una autoridad reguladora.

Adaptabilidad

La amikacina, como otros aminoglicósidos y la capreomicina, no puede administrarse oralmente. Esto supone cargas importantes tanto para los programas de tratamiento, ya que personal cualificado tiene que administrar el producto, como para el paciente, que debe someterse a dolorosas inyecciones durante ocho meses.

La kanamicina está disponible en formulaciones en polvo y líquidas; éstas últimas son más adaptables a entornos con recursos limitados ya que no requieren reconstitución.

Pediatría

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de la kanamicina en niños.

Aunque en varias guías se publican dosificaciones, existe la urgente necesidad de más investigación (farmacocinética, farmacodinámicas, y datos sobre su seguridad) del uso de este medicamento en poblaciones más jóvenes, en particular en niños menores de cinco años.

Coinfección con el VIH

No se han efectuado estudios sobre la interacción antirretroviral, pero basándonos en los perfiles farmacocinéticos, el potencial para interacciones medicamentosas es bajo.

Sin embargo, existe el potencial de toxicidades aditivas, en especial con antirretrovirales que pueden causar toxicidad renal, como por ejemplo el tenofovir.⁴¹ Se requieren más estudios para confirmarlo.



CAPREOMICINA (CM)

GRUPO 2

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: antibiótico polipéptido.
- Código TCA: J01GB06.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como agente inyectable del Grupo 2.³⁵
- Incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS y en la 3ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales Pediátricos de la OMS.³⁷
- Presentaciones disponibles: 1 g de polvo para inyección.
- Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) de EEUU: 2 de junio de 1971.⁴³
- Indicación aprobada en EEUU: la capreomicina se utiliza junto con otros agentes adecuados para combatir la tuberculosis; está indicada para su uso en infecciones pulmonares causadas por cepas de la M. tuberculosis susceptibles a la capreomicina cuando los agentes primarios (isoniazida, rifampicina, etambutol, ácido aminosalicílico, y estreptomina) resultan ineficaces o no pueden utilizarse debido a su toxicidad o la presencia de bacilos resistentes.⁴³

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

CAPREOMICINA	Akorn	Macleods	Vianex	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación con la calidad	Aprobado por una AR / en vías de evaluación para PC OMS	En vías de evaluación para PC OMS	Aprobado por una AR	Política de Garantía de Calidad de GDF
1g de polvo para inyección	6,250	7,720	El fabricante no acordó publicar precios	8,000 (Akorn) 5,340 (Vianex)*

* Precio proporcionado por GDF; no aparece en el catálogo online.

CUESTIONES DE ACCESO

La capreomicina muestra resistencias cruzadas moderadas a la amikacina y a la kanamicina.³⁵

Con la moxifloxacina, el PAS y la cicloserina, la capreomicina es uno de los cuatro medicamentos con mayor peso en el coste total de un régimen de tratamiento de la DR-TB.

Número de fuentes de calidad

Desde 2003 Eli Lilly, el titular de la licencia para la capreomicina original, se ha implicado activamente en la transferencia tecnológica a tres fabricantes genéricos (Aspen, Hisun y SIA International). Sin embargo, ninguno de estos fabricantes ha recibido aprobación por parte de una autoridad reguladora o han sido precalificados por la OMS.

El GDF ha identificado dos fuentes de calidad asegurada disponibles para su suministro: Akorn – que había comprado la licencia americana de Eli Lilly y en 2011, y Vianex – un fabricante basado en Grecia, que ha recibido la aprobación de una autoridad reguladora en España.

Con solo dos fuentes de calidad asegurada actualmente disponibles para compras de medicamentos contra la TB, el suministro de capreomicina sigue considerándose vulnerable; sin embargo, tres compañías, incluidas Macleods y Aspen, han presentado un dossier para precalificación de la OMS.

Ingrediente farmacéutico activo

Problemas con la producción del ingrediente farmacéutico activo (IFA) han supuesto una barrera para el aumento del número de fuentes de calidad asegurada del producto acabado.

El IFA de la capreomicina se fabrica mediante un proceso especializado de fermentación. Hay pocos fabricantes en el mundo que tengan la capacidad de producir IFA de calidad asegurada a través de este proceso de fermentación, y el hecho de que el IFA tenga que ser estéril

incrementa todavía más la complejidad. La garantía de calidad del IFA es un factor clave en la aprobación del producto acabado a través de la Precalificación de la OMS o de una autoridad reguladora.

Eli Lilly transfirió la tecnología para el IFA de la capreomicina a solo un fabricante, el productor genérico chino Hisun, que recibió la aprobación de la FDA estadounidense en 2006.

Existen otros fabricantes de IFA, pero no han sido aprobados por ninguna autoridad reguladora ni por el Programa de Precalificación de la OMS.

Evolución del precio

Durante algunos años, Eli Lilly subvencionó el precio de la capreomicina para los programas aprobados por el Comité de Aprobación (GLC en inglés), cobrando 1,02 dólares por frasco hasta hacer un pedido de un cierto volumen y 4,00 dólares a partir de ahí.

Desde que empezó a transferirse la tecnología a otros fabricantes, sin embargo, el precio al que los países pueden adquirir la capreomicina se ha incrementado considerablemente. Con el stock de Eli Lilly ahora agotado, el precio subvencionado de 4,00 dólares por frasco ya no está disponible. El GDF adquiere el producto de Akorn por 8,00 dólares por frasco, aunque la compañía lo proporciona por 6,25 dólares por frasco a su población. El GDF consigue la capreomicina de Vianex por 5,34 dólares por frasco.

Sin embargo, con una nueva fuente de calidad asegurada identificada y tres proveedores a punto de

recibir la precalificación de la OMS, se prevé que el precio finalmente disminuya.

Adaptabilidad

La capreomicina, como los medicamentos para la DR-TB de la clase de los aminoglicósidos, no puede administrarse oralmente. Esto supone cargas importantes tanto para los programas de tratamiento, ya que personal cualificado tiene que administrar el producto, como para el paciente, que debe someterse a dolorosas inyecciones durante ocho meses.

Pediatría

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de la capreomicina en niños.

Aunque en varias guías se publican dosificaciones, existe la urgente necesidad de más investigación (farmacocinética, farmacodinámicas, y datos sobre su seguridad) del uso de este medicamento en poblaciones más jóvenes, en particular en niños menores de cinco años.

Coinfección con el VIH

No se han efectuado estudios sobre la interacción antirretroviral, pero basándonos en los perfiles farmacocinéticos, el potencial para interacciones medicamentadas es bajo.

Sin embargo, existe el potencial de toxicidades aditivas, en especial con antirretrovirales que pueden causar toxicidad renal, como por ejemplo el tenofovir.⁴¹ Se requieren más estudios para confirmarlo.



MOXIFLOXACINA (MFX)

GRUPO 3

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: fluoroquinolones.
- Código TCA: J01MA14.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como fluoroquinolón del Grupo 3.³⁵
- Incluido en la 17^a edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS y en la 3^a edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales Pediátricos de la OMS.³⁷
- Presentaciones disponibles: comprimido de 400 mg.
- Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) de EEUU: 12 de octubre de 1999.⁴⁴
- Indicación aprobada en EEUU: la moxifloxacina inicialmente fue aprobada para la sinusitis bacteriana y la neumonía adquirida en la comunidad. Esto más adelante se amplió para incluir las exacerbaciones bacterianas agudas de la bronquitis crónica, infecciones cutáneas complicadas y no complicadas así como estructuras cutáneas e infecciones intra abdominales complicadas.⁴⁵

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

MOXIFLOXACINA	Bayer	Cipla	Hetero	Macleods	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado por AR	Aprobada para PC OMS	En vías de evaluación para PC OMS	En vías de evaluación para PC OMS	Política de Garantía de Calidad de GDF
Tab de 400mg	El fabricante no acordó publicar precios	1,850	1,100	1,600	1,680 (Cipla) 1,500 (Macleods)*

* Precio proporcionado por GDF; no aparece en el catálogo online.

CUESTIONES DE ACCESO

Tomando como base la Guía Programática de la DR-TB de la OMS para 2011, el uso de fluoroquinolonas de última generación, como la moxifloxacina y la levofloxacina, es preferible al de la ofloxacina.³⁵

Con la capreomicina, el PAS y la ciloserina, la moxifloxacina es uno de los cuatro medicamentos con mayor peso en el coste global del régimen de tratamiento de la DR-TB.

Número de fuentes de calidad

Bayer fue la única fuente de calidad asegurada de moxifloxacina disponible durante muchos años. En noviembre de 2010, el producto de Cipla se convirtió en el primer genérico de moxifloxacina en ser precalificado por la OMS y desde entonces un segundo fabricante (Macleods) ha presentado un dossier que ha sido aceptado para su evaluación.

Mientras tanto, el producto de Macleods fue aprobado por el Panel Revisor de Expertos del GDF/Fondo Mundial en junio de 2012, haciéndolo elegible para su adquisición con subvenciones del Fondo Mundial.

Se esperan otras fuentes adicionales de moxifloxacina de calidad asegurada con la inclusión de otras indicaciones de uso para este medicamento. Actualmente existen tres fabricantes genéricos (Dr Reddy's, Teva, Torrent Pharms) que cuentan con la aprobación provisional de la FDA americana, mientras esperan entrar en el mercado de EEUU cuando la patente expire en 2019.

Aunque el precio sigue siendo una barrera, el suministro de moxifloxacina estará relativamente asegurado en el futuro próximo.

Aunque hay otros fabricantes en China, India, en países de la antigua Unión Soviética, y en otros países, se desconoce si cumplen o no con los estándares de calidad de la OMS.

Evolución del precio

Tras la llegada de un genérico de calidad asegurada al mercado, el precio se ha reducido considerablemente. Antes de esto, la única opción disponible era Bayer; los precios para este producto proporcionados en la herramienta de reporte relativa a Precios y Calidad del Fondo Mundial han oscilado entre los 3,97 y los 5,03 dólares por comprimido en los últimos cuatro años.⁴⁶

Cipla proporcionó un precio FOB de calidad asegurada de 1,85 dólares por comprimido; el GDF reporta un precio ex works de 1,68 dólares por el mismo producto. Con la entrada de cada vez más fabricantes de genéricos en el mercado, se espera que el precio se reduzca todavía más.

Indicación aprobada

Aunque la moxifloxacina ha demostrado ser efectiva contra la M. tuberculosis, esta indicación todavía no ha sido aprobada por ninguna autoridad reguladora.

Patentes

Aunque la patente básica que cubría la molécula de la moxifloxacina ahora ya ha expirado en muchos países,⁴⁷ después se presentó la solicitud de otra patente que alegaba una forma de monohidrato de cristal de moxifloxacina⁴⁸ que bloquea la producción genérica en países protegidos por la patente. Además, una patente sobre la formulación a base de comprimidos orales⁴⁹ parece que va a interferir en la producción genérica en el mercado de EEUU hasta 2019 (ver recuadro sobre patentes en EEUU).

La FDA de EEUU lista las siguientes patentes para el comprimido de 400 mg de moxifloxacina:⁵⁰

Nº de patente EEUU.	Fecha de Caducidad
4990517	8 diciembre 2011
5607942	4 marzo 2014
5849752	5 diciembre 2016
6610327	29 octubre 2019

En India, donde la patente que protege la forma de monohidrato de cristal fue rechazada tras una impugnación antes de otorgar la subvención, se han concedido otras patentes de otras formas farmacéuticas, pero éstas no bloquean la producción genérica de la formulación a base de comprimidos.

Asimismo, las versiones genéricas ya se han registrado en Sudáfrica

y reciben el tratamiento de la DR-TB del programa nacional de lucha contra la TB como parte del concurso gubernamental ganado en 2011.

Las versiones genéricas también se comercializan en la Federación Rusa.

Pediatría

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de la moxifloxacina en niños.

Aunque en varias guías se publican dosificaciones, existe la urgente necesidad de más investigación (farmacocinética, farmacodinámicas, y datos sobre su seguridad) del uso de este medicamento en poblaciones más jóvenes, en particular en niños menores de cinco años.

Como no hay formulaciones pediátricas disponibles, las dosis para niños se obtienen manipulando las formulaciones adultas hasta llegar a las dosis adecuadas. Esto requiere un cierto nivel de formación, supervisión y recursos, muchas veces inexistentes en muchos con una elevada incidencia de DR-TB.

Coinfección con el VIH

No se han efectuado estudios sobre la interacción antirretroviral, pero basándonos en la tasa metabólica de la moxifloxacina, los niveles del medicamento pueden reducirse utilizando ritonavir y aumentarse con atazanavir. Se requiere más investigación para evaluarlo.

Los inhibidores de la proteasa y el efavirenz pueden prolongar el intervalo QT, por lo que se aconseja cautela en el uso concomitante con la moxifloxacina, recomendándose un monitoreo mediante un electrocardiograma.

Medicamentos amortiguadores reducen la absorción oral de los fluoroquinolonas por lo que las dosis deben separarse de las tabletas amortiguadoras de la didanosina.⁴¹



LEVOFLOXACINA (LFX)

GRUPO 3

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: fluoroquinolón.
- Código TCA: J01MA12.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como fluoroquinolón del Grupo 3.³⁵
- Incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS y en la 3ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales Pediátricos de la OMS.³⁷
- La levofloxacin se considera una mejor alternativa a la ofloxacin, por cuestiones de disponibilidad y consideraciones programáticas.
- Presentaciones disponibles: comprimidos de 250mg, 500mg y 750mg; 25mg / ml solución oral.
- Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) de EEUU: 20 de diciembre de 1996. La formulación pediátrica (25mg / ml solución oral) se aprobó el 21 de octubre de 2004.⁵¹
- Indicación aprobada en EEUU: a levofloxacin inicialmente se aprobó para indicaciones de sinusitis maxilar aguda, exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónicas, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones cutáneas no complicadas y estructurales, infecciones de orina complicadas y pielonefritis aguda, y más adelante se amplió para incluir infecciones de orina no complicadas, prostatitis bacteriana crónica y tratamiento del ántrax por inhalación (post exposición).⁵¹

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

LEVOFLOXACINA	Cipla	Hetero	Macleods	Micro Labs	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado por AR / Aprobada para PC OMS	En vías de evaluación para PC OMS / En vías de evaluación para aprobación de AR / PRE	En vías de evaluación para PC OMS	Aprobado para PC OMS	Política de Garantía de Calidad de GDF
Comprimido de 250mg	0,061	0,060	0,060	0,090	0.050 (Cipla)
Comprimido do 500mg	0,085	0,092	0,075	0,160	0,080 (Cipla)
Comprimido de 750mg	El fabricante no acordó publicar precios	xx	xx	xx	xx

CUESTIONES DE ACCESO

Tomando como base la Guía Programática de la DR-TB de la OMS para 2011, el uso de fluoroquinolones de última generación, como la moxifloxacina y la levofloxacina, es preferible al de la ofloxacina.³⁵

Número de fuentes de calidad

Las formulaciones orales de levofloxacina 250mg y 500mg producidas por Micro Labs y Cipla están precalificadas por la OMS. Hetero (250mg y 500mg) y Macleods han presentado sus dossiers para precalificación de la OMS. Además, Hetero ha recibido la aprobación del Panel Revisor de Expertos de GDF/Fondo Global, lo que hace sus productos de 250mg y 500mg elegibles para adquisición por parte del Fondo Global.

Las patentes en EEUU caducan en junio de 2011 y en la actualidad ya hay 13 fabricantes que tienen formulaciones de 250mg, 500mg o 750mg registradas con la FDA de EEUU, que podrían ser proveedores potenciales del GDF y de los programas nacionales de lucha contra la TB en el futuro.

El precio de la levofloxacina no parece ser un problema.

Indicación aprobada

La guía programática para la DR-TB de la OMS para 2011 recomendó el uso de fluorquinolones de última generación, incluida la levofloxacina. Sin embargo, la indicación de la levofloxacina para tratar la TB no ha sido aprobada por ninguna autoridad reguladora.³⁵

Patentes

Las patentes sobre la levofloxacina en EEUU y en varios países europeos caducaron en junio de 2011.

Pediatría

La FDA de EEUU ha aprobado la levofloxacina para su uso en niños mayores de seis meses, pero solo para infecciones agudas. La seguridad de la levofloxacina en niños tratados durante más de 14 días no ha sido estudiada; como este fármaco puede administrarse más allá de los dos años, existe la urgente necesidad de más datos sobre la seguridad del uso de la levofloxacina durante periodos prolongados en niños.

Aunque hay dos fabricantes de la formulación pediátrica (25mg/ml solución oral) disponibles en EEUU, esta formulación no puede conseguirse en todas partes. En la actualidad, la mayoría de programas de lucha contra la DT-TB prepara dosis pediátricas manipulando formulaciones adultas para alcanzar las dosis requeridas. Para ello se requiere un cierto nivel de supervisión y recursos, quizá ausentes en muchos entornos con una elevada incidencia de la DR-TB. Hay que ampliar la disponibilidad de formulaciones pediátricas.

Co infección con el VIH

Aunque no se han realizado estudios sobre interacciones con los antirretrovirales, tomando como base la tasa metabólica de la levofloxacina, no se esperan interacciones. Sin embargo, se necesita más investigación para evaluarlo.

Los inhibidores de la proteasa y el efavirenz pueden prolongar el intervalo QT, por lo que se aconseja cautela en el uso concomitante con la levofloxacina, recomendándose un monitoreo mediante un electrocardiograma.

Medicamentos amortiguadores reducen la absorción oral de los fluoroquinolones por lo que las dosis deben separarse de las tabletas amortiguadoras de la didanosina.⁴¹



OFLOXACINA (OFX)

GRUPO 3

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: fluoroquinolón.
- Código TCA: JJ01MA01.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como fluoroquinolón del Grupo 3.³⁵
- Incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales³⁶ y en la 3ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales para Niños.³⁷
- Presentaciones disponibles: Comprimido de 200mg, 300mg, 400mg.
- Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) de EEUU: 28 de diciembre de 1990.⁴⁴
- Indicación aprobada en EEUU: la indicación de la ofloxacina está aprobada para exacerbaciones bacterianas agudas de la bronquitis crónica, gonorrea uretral y cervical no complicada, cervicitis y uretritis no gonocócicas, enfermedad inflamatoria pélvica aguda, e infecciones cutáneas no complicadas y estructuras cutáneas.⁵²

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

OFLOXACINA	Cipla	Macleods	Medochemie	Micro Labs	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado para PC OMS	Aprobado para PC OMS	Aprobado por AR / PER	Aprobado para PC OMS	Política de Garantía de Calidad de GDF
Comprimido de 200mg	0,055	0,060	0,095	0,060	0,050 (Cipla)
Comprimido de 400mg tab	0,099	xx	xx	0,110	0,090 (Cipla)

CUESTIONES DE ACCESO

Tomando como base la Guía Programática de la DR-TB de la OMS para 2011, el uso de fluoroquinolones de última generación, como la moxifloxacina y la levofloxacina, es preferible al de la ofloxacina.³⁵

Número de fuentes de calidad

Las formulaciones con ofloxacina producidas por Cipla, Macleods y Micro Labs han recibido la precalificación de la OMS. Micro Labs también ha recibido la aprobación del Panel Revisor de Expertos del GDF / Fondo Mundial, lo que lo hace elegible para la adquisición por parte de Fondo Mundial.

Como la patente de la ofloxacina ha caducado, otros fabricantes genéricos (incluidos Teva y Dr. Reddy's) han entrado ahora en el mercado, con productos disponibles en EEUU y Europa.

Indicación aprobada

La guía programática para la DR-TB de la OMS para 2011 recomienda el uso de los fluoroquinolones de última generación. Tal como ocurre

con los medicamentos del grupo 3, la indicación de la ofloxacina para la TB no ha sido aprobada por ninguna autoridad reguladora.

Pediatría

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de la ofloxacina en niños.

Aunque en varias guías se publican dosificaciones, existe la urgente necesidad de más investigación (farmacocinética, farmacodinámicas, y datos sobre su seguridad) del uso de este medicamento en poblaciones más jóvenes, en particular en niños menores de cinco años.

Como no existe una formulación pediátrica, las dosis para niños se obtienen manipulando formulaciones adultas hasta llegar a la dosis adecuada. Esto requiere un cierto nivel de formación, supervisión y

recursos, quizá ausentes en muchos entornos donde la incidencia de la DR-TB es elevada.

Coinfección con el VIH

Aunque no se han realizado estudios sobre interacciones con los antirretrovirales, una fuente sugiere que puede haber interacciones potenciales con el atazanavir y el lopinavir.⁵³

Los inhibidores de la proteasa y el efavirenz pueden prolongar el intervalo QT, por lo que se aconseja cautela en el uso concomitante con la ofloxacina, recomendándose un monitoreo mediante un electrocardiograma.

Medicamentos amortiguadores reducen la absorción oral de los fluoroquinolones por lo que las dosis deben separarse de las tabletas amortiguadoras de la didanosina.⁴¹



ETIONAMIDA (ETO) GRUPO 4

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: grupo de las carbotionamidas, derivado del ácido isonicotínico.³⁵
- Código TCA: J04AD03.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como agente bacterioestático oral de segunda línea del Grupo 4.³⁵
- Incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales³⁶ y en la 3ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales para Niños.³⁷
- Presentaciones disponibles: comprimido de 250mg.
- Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) de EEUU: 30 de abril de 1965.⁴⁴
- Indicación aprobada en EEUU: la etionamida está indicada principalmente para tratar la tuberculosis activa con M. tuberculosis resistente a la isoniazida o a la rifampicina, o cuando el paciente es intolerante a otros medicamentos.⁵⁴

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

ETIONAMIDA	Cipla	Lupin	Macleods	Micro Labs	Pfizer	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado para PC OMS	En vías de evaluación para PC OMS / aprobado por PRE	Aprobado para PC OMS	En vías de evaluación para PC OMS	Aprobado por AR	Política de Garantía de Calidad de GDF
Comprimido de 250mg	0,091	El fabricante no acordó publicar precios	0,095	0,078	El fabricante no acordó publicar precios	0,080 (Cipla) 0,073 (Macleods)* 0,079 (Lupin)*

* Precio proporcionado por GDF; no aparece en el catálogo online.

CUESTIONES DE ACCESO

La protionamida es el análogo del propilo de a etionamida. Hay una resistencia cruzada completa entre los dos medicamentos y se utilizan de forma intercambiable.⁵⁵

Número de fuentes de calidad

En diciembre de 2011 había tres fuentes de calidad asegurada de etionamida, con la precalificación de la OMS para los comprimidos de 250mg de Cipla 250mg; Macleods y Wyeth Pharm – bajo licencia de Pfizer – también fabrican productos de calidad asegurada.

Además, Lupin y Micro Labs han presentado sus dossiers para precalificación de la OMS, mientras que Lupin también ha recibido la aprobación del Panel Revisor de Expertos del GDF/ Fondo Global, lo que lo hace elegible para la adquisición por parte del Fondo Global.

Con una nueva fuente de calidad asegurada ahora aprobada y otras que se esperan en un futuro, el

suministro y número de fuentes de la etionamida mejora gradualmente.

El precio de la etionamida no parece ser un problema.

Pediatría

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de la etionamida en niños.

Aunque en varias guías se publican dosificaciones, existe la urgente necesidad de más investigación (farmacocinética, farmacodinámicas, y datos sobre su seguridad) del uso de este medicamento en poblaciones más jóvenes, en particular en niños menores de cinco años.

Como no existe una formulación pediátrica, las dosis para niños se obtienen manipulando formulaciones adultas hasta llegar a la dosis

adecuada. Esto requiere un cierto nivel de formación, supervisión y recursos, quizá ausentes en muchos entornos donde la incidencia de la DR-TB es elevada.

Coinfección con el VIH

Aunque no se han realizado estudios sobre interacciones con los antirretrovirales, perfiles farmacocinéticos sugieren que las interacciones medicamentosas con etionamida son posibles.

Existe la posibilidad de toxicidades aditivas con antirretrovirales que pueden causar hepato-toxicidad, incluidos en efavirenz y la nevirapina.⁴¹

Con el potencial de interacciones con algunas clases de antirretrovirales, existe la urgente necesidad de realizar más estudios.



PROTIONAMIDA (PTO)

GRUPO 4

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: grupo de las carbotionamidas, derivado del ácido isonicotínico.³⁵
- Código TCA: J04AD01.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como agente bacterioestático oral de segunda línea del Grupo 4.³⁵
- Incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales³⁶ y en la 3ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales para Niños.³⁷
- Presentaciones disponibles: comprimidos de 250mg.
- Aprobado por el Instituto Federal Alemán de Medicamentos y Productos Médicos: salió al mercado en Alemania en la década de los 70 pero se registró en el marco del proceso de registro posterior en Alemania el 14 de junio de 2005.⁵⁶
- Indicación aprobada en Alemania: el tratamiento de todas las formas y etapas de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar como medicamento de segunda línea en el caso de multirresistencia probada a los medicamentos de los patógenos contra los medicamentos de primera fila; el tratamiento de enfermedades causadas por las denominadas micobacterias ubicuas (atípicas); el tratamiento de la lepra en el contexto de regímenes terapéuticos modificados.⁵⁷

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

PROTIONAMIDA	Fatol	Lupin	Micro Labs	Olainfarm	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado por una AR	En vías de evaluación para PC OMS / Aprobado por PRE	En vías de evaluación para PC OMS / Aprobado por PRE	Aprobado por AR	Política de Garantía de Calidad de GDF
Comprimido de 250mg	0,126	El fabricante no acordó publicar precios	0,080	0,140	0,127 (blister) (Fatol) 0,080 (frasco) (Lupin)

CUESTIONES DE ACCESO

La protionamida es el análogo del propilo de a etionamida. Hay una resistencia cruzada completa entre los dos medicamentos y se utilizan de forma intercambiable.⁵⁵

Número de fuentes de calidad

Solo dos fuentes de protionamida han recibido aprobación (la alemana Fatol y la letona Olainfarm), pero ninguna ha sido precalificada por la OMS. Sin embargo, Lupin y Micro Labs han presentado sus dossiers para precalificación de la OMS. Lupin y Micro Labs también han recibido la aprobación del Panel Revisor de Expertos del GDF/Fondo Mundial, lo que les hace elegibles para adquisición bajo la política de garantía de seguridad del Fondo Mundial.

El número cada vez mayor de fuentes de calidad asegurada de protionamida gradualmente está mejorando su suministro, y el precio de la protionamida se espera que se reduzca todavía más.

Pediatría

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de la protionamida en niños.

Aunque en varias guías se publican dosificaciones, existe la urgente necesidad de más investigación (farmacocinética, farmacodinámicas, y datos sobre su seguridad) del uso de este medicamento en poblaciones más jóvenes, en particular en niños menores de cinco años.

Como no existe una formulación pediátrica, las dosis para niños se obtienen manipulando formulaciones adultas hasta llegar a dosis requerida. Esto requiere un cierto nivel de formación, supervisión y recursos, quizá ausentes en muchos entornos donde la incidencia de la DR-TB es elevada.

Coinfección con el VIH

Aunque no se han realizado estudios sobre interacciones con los antirretrovirales, perfiles farmacocinéticos sugieren que las interacciones medicamentosas con protionamida son posibles.

Existe la posibilidad de toxicidades aditivas con antirretrovirales que pueden causar hepato-toxicidad, incluidos en efavirenz y la nevirapina.⁴¹

Con el potencial de interacciones con algunas clases de antirretrovirales, existe la urgente necesidad de realizar más estudios.



CICLOSERINA (CS) GRUPO 4

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: análogo de la D-alanina.³⁵
- Código TCA: J04AB01.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como agente bacterioestático oral de segunda línea del Grupo 4.³⁵
- Incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales³⁶ y en la 3ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales para Niños.³⁷
- Presentaciones disponibles: cápsulas de 250mg.
- Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) de EEUU: 29 de junio de 1964.⁴⁴
- Indicación aprobada en EEUU: la cicloserina está indicada en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extra-pulmonar activa (incluida la enfermedad renal), cuando los organismos causantes son susceptibles a este medicamento y cuando el tratamiento con la medicación primaria (estreptomina, isoniazida, rifampicina y etambutol) ha probado ser inadecuado.⁵⁸

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

CICLOSERINA	Aspen	Chao Center / Purdue	Lupin	Macleods	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado para PC OMS	Aprobado por AR	En vías de evaluación para PC OMS/ aprobado por PRE	Aprobado para PC OMS	Política de Garantía de Calidad de GDF
Comprimido de 250mg	El fabricante no acordó publicar precios	0,580	El fabricante no acordó publicar precios	0,593	0,580 (blister) (Macleods) 0,780 (frasco 100) (Aspen) 0,800 (frasco 40) (Chao Center)

CUESTIONES DE ACCESO

Con la capreomicina, la moxifloxacin, y el PAS, la cicloserina es uno de los cuatro medicamentos con un mayor peso en el coste total de un régimen de tratamiento de la DR-TB.

Número de fuentes de calidad

Eli Lilly, el titular de la licencia original de la cicloserina, se ha implicado activamente en la transferencia tecnológica a tres fabricantes genéricos (Aspen, Chao Center/ Purdue GMP y SIA International) e interrumpió la producción en 2008.

En la actualidad hay tres fuentes de calidad asegurada de cicloserina, con Macleods y Aspen precalificadas por la OMS y Chao Center/ Purdue aprobadas por una autoridad reguladora.

Otros cuatro fabricantes, incluidos Lupin y Cipla, han presentado dossiers para precalificación a la OMS, lo que significa que el suministro de cicloserina de calidad asegurada es relativamente seguro.

Ingrediente farmacéutico activo

Hasta 2006, la única fuente de calidad asegurada para el ingrediente farmacéutico activo de la cicloserina era Eli Lilly.

La compañía completó la transferencia tecnológica para el IFA al fabricante indio Shasun, en 2006. El IFA de Shasun fue después aprobado por el IFA de EEUU en junio de 2008.

Evolución del precio

Desde 2001, el precio de la cicloserina de GDF ha aumentado, del precio subvencionado de Eli Lilly pasando de los 0,14 dólares por cápsula -precio subvencionado por Eli Lilly- a los 0,58 dólares por cápsula tras la transferencia tecnológica.⁵⁹

Con una serie de fuentes de calidad asegurada y las que se esperan en el futuro, el precio de la cicloserina se reducirá a causa del aumento de la competencia.

Pediatría

El Formulario Nacional Británico proporciona dosis para niños de edades comprendidas entre los dos y los 18 años, mientras que la FDA de EEUU afirma que no se ha

establecido todavía ni la seguridad ni la eficacia de la cicloserina en niños.

Existe la urgente necesidad de más investigación (farmacocinética, farmacodinámicas, y datos sobre su seguridad) del uso de este medicamento en poblaciones más jóvenes, en particular en niños menores de cinco años.

Como no existe una formulación pediátrica, las dosis para niños se obtienen manipulando formulaciones adultas hasta llegar a la dosis adecuada. Esto requiere un cierto nivel de formación, supervisión y recursos, quizá ausentes en muchos entornos donde la incidencia de la DR-TB es elevada.

Coinfección con el VIH

El metabolismo de la cicloserina no se conoce totalmente y por lo tanto las interacciones con antirretrovirales son impredecibles.⁴¹

Hay que investigar más las interacciones potenciales entre los antirretrovirales y la cicloserina.



TERIZIDONA (TRD) GRUPO 4

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica : análogo de la D-alanina.³⁵
- Código TCA: J04AK03.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como agente bacterioestático oral de segunda línea del Grupo 4.³⁵
- No incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales³⁶ ni en la 3ª edición de la Lista Modelo de OMS de Medicamentos Esenciales para Niños.³⁷
- Presentaciones disponibles: cápsulas de 250mg.
- Aprobado por el Instituto Federal alemán de Medicamentos y Productos Médicos: entró en el mercado por primera vez en Alemania en la década de los 70 y sigue en proceso de registro en Alemania. La fecha de presentación de este proceso es el 1 de enero de 1978.⁵⁶
- Indicación aprobada en Alemania: tratamiento de la tuberculosis en adultos y adolescentes a partir de los 14 años.⁵⁶

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

TERIZIDONA	Fatol	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado por AR	Política de Garantía de Calidad de GDF
Cápsula de 250mg	1,489	1,494 (Fatol)

CUESTIONES DE ACCESO

La terizidona es una combinación de dos moléculas de cicloserina, y como tal tiene una forma de actuar similar a la cicloserina. Existe una resistencia cruzada completa a la cicloserina⁵⁷ y, en algunos países, el medicamento se utiliza en lugar de la cicloserina.

Número de fuentes de calidad

Fatol de Alemania es en la actualidad la fuente de calidad garantizada de terizidona. A día de hoy ningún fabricante ha presentado dossieres a la OMS para precalificación.

Existen otros fabricantes, pero se desconoce si cumplen con los estándares de calidad de la OMS.

Pediatría

No se ha establecido todavía ni la seguridad ni la eficacia de la cicloserina en niños.

Existe la urgente necesidad de más investigación (farmacocinética,

farmacodinámicas, y datos sobre su seguridad) del uso de este medicamento en poblaciones más jóvenes, en particular en niños menores de cinco años.

Como no existe una formulación pediátrica, las dosis para niños se obtienen manipulando formulaciones adultas hasta llegar a dosis requeridas. Esto requiere un cierto nivel de formación, supervisión y recursos, quizá ausentes en muchos entornos donde la incidencia de la DR-TB es elevada.

Coinfección con el VIH

Como la terizidona es una combinación de dos moléculas de cicloserina y el metabolismo de la cicloserina no se conoce muy bien, las interacciones con los antirretrovirales son impredecibles.⁴¹

Hay que investigar más las interacciones potenciales entre los antirretrovirales y la terizidona.



ÁCIDO PARA-AMINOSALICÍLICO (PAS) Y PARA-AMINOSALICILATO SÓDICO (PAS SÓDICO)

GRUPO 4

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: ácido salicílico anti-fólico.³⁵
- Código TCA: para PAS: J04AA01; para PAS sódico: J04AA02.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como agente bacterioestático oral de segunda línea del Grupo 4, el PAS sódico no incluido.³⁵
- El PAS está incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales³⁶ ni en la 3ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales para Niños.³⁷

El PAS sódico no está incluido en ninguno de los dos documentos.

- Presentaciones disponibles: PAS: sobrecito de 4g. PAS sódico: sobre de 9,2 gr en forma de gránulos por 60% del peso por peso y un bote de 100g; sobrecito de 5,52gr de polvo para solución (equivalente a un sobrecito de 4gr de PAS).

Aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EEUU: el PAS sódico primero se registró en una formulación en forma de comprimido el 8 de marzo de 1950.

En la actualidad, el PAS solo puede conseguirse en EEUU donde se registró el 30 de junio de 1994.⁶⁰

- Indicación aprobada en EEUU: el PAS está indicado para el tratamiento de la tuberculosis en combinación con otros agentes activos. Se utiliza con más frecuencia en pacientes con TB multirresistente a los medicamentos o en situaciones cuando la terapia a base de isoniazida y rifampicina no es posible debido a una combinación de resistencia y/o intolerancia.⁶⁰

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

PAS	Jacobus	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado por AR	Política de Garantía de Calidad de GDF
Sobre de 4g	1,567	1,530 (Jacobus)

PAS SÓDICO	Macleods	Olainfarm	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado para PC OMS	Aprobado por AR	Política de Garantía de Calidad de GDF
Sobre de 9,2gr - gránulos 60% p/p	1,510	xx	1,450 (Macleods)
Bote de 10gr - gránulos 60% p/p	16,270 (1,497 por 9.2g)	xx	16,000 (Macleods) (1,472 por 9,2g)
Polvo para solución - sobre de 5,25g	xx	1,550	1,500 (Olainfarm)

CUESTIONES DE ACCESO

El aminosalicilato sódico (PAS sódico) es la sal sódica del ácido para-aminosalicílico (PAS), con 1,38g de PAS sódico equivalente a aproximadamente 1gr del PAS.⁶¹

Con ninguna de las fuentes de PAS o PAS sódico de calidad garantizada presentada en la misma formulación (la concentración de PAS varía entre producto y fabricante⁶¹), la dosificación puede resultar especialmente confuso si existen múltiples formulaciones en un mismo programa de tratamiento.

Con la moxifloxacina, la capreomicina y la cicloserina, el PAS es uno de los cuatro medicamentos que tiene un mayor peso en todo el coste del régimen de tratamiento de la DR-TB.

Número de fuentes de calidad

En la actualidad solo hay una fuente de PAS de calidad garantizada (Jacobus), y solo dos fuentes de PAS sódico de calidad asegurada (Macleods y Olainfarm), sin ninguna otra fuente en la cadena de desarrollo.

El PAS sódico de Macleods recibió la precalificación de la OMS en 2009, pero la gran demanda inesperada para este producto provocó problemas de capacidad, lo que a su vez conllevó largos plazos de entrega de los pedidos. Este problema quedó resuelto en 2011.

Con tres fuentes de calidad asegurada de PAS y PAS sódico ahora disponibles, el aprovisionamiento ha mejorado pero sigue considerándose vulnerable, especialmente porque las diferentes formulaciones disponibles no son fácilmente intercambiables.

Adaptabilidad

Las varias formulaciones tienen diferentes condiciones de almacenaje y conservación, lo que puede suponer problemas para los programas de tratamiento.

Mientras el PAS sódico no requiere ninguna condición de almacenamiento ni conservación especial, el PAS sí que debe conservarse en cadena de frío por debajo de los 15°C. Esto es problemático en muchos entornos con una elevada incidencia de DR-TB, pues mantener una cadena de frío operativa requiere un cierto nivel de inversión tanto en materia de infraestructuras como de recursos.

Sin embargo, los últimos datos de estabilidad del PAS confirman que puede guardarse en lugares a una temperatura inferior a los 40°C y con una humedad del 75% durante un mes sin riesgo de degradación, en caso necesario.

Pediatría

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia del PAS o del PAS sódico en niños.

Aunque en varias guías se publican dosificaciones, existe la urgente necesidad de más investigación (farmacocinética, farmacodinámicas, y datos sobre su seguridad) del uso de este

medicamento en poblaciones más jóvenes, en particular en niños menores de cinco años.

Como no existe una formulación pediátrica, las dosis para niños se obtienen manipulando formulaciones adultas hasta llegar a la dosis requerida. Como todas las formulaciones adultas varían en concentración y en su presentación bien en forma de gránulos o en polvo, medir la dosis exacta para niños es difícil y requiere disponer de balanzas calibradas en los puntos donde se dispensan.

Algunos fabricantes ahora suministran una cucharilla graduada para el PAS que permite administrar dosis pediátricas más precisas o cucharillas con medida para el PAS sódico, pero estos métodos siguen siendo inexactos.

Coinfección con el VIH

No se han realizado estudios de interacción de los antirretrovirales, pero según el perfil farmacocinético del PAS, las interacciones medicamentosas son poco probables. Deberían efectuarse estudios para confirmarlo.⁴¹



CLOFAZIMINA (CFZ)

GRUPO 5

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: derivado de la fenazina.³⁵
 - Código TCA: J04BA01.³²
 - Incluido en la Guía de la OMS como medicamento del Grupo 5; agentes con eficacia poco clara.³⁵
 - Incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales³⁶ ni en la 3ª edición
- de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales para Niños.³⁷
- Presentaciones disponibles: cápsulas blandas de gelatina de 50mg y 100mg.
 - Aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EEUU: 15 de diciembre de 1986.⁶²
- Indicación aprobada en EEUU: la clofazimina está indicada en el tratamiento de la lepra lepromatosa, incluida la lepra lepromatosa resistente a la dapsona y la lepra lepromatosa complicada por eritema nodosum leprosum.⁶²

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

La clofazimina es un medicamento del Grupo 5 que se utiliza en pacientes con XDR-TB, en la actualidad un mercado muy pequeño. Este medicamento no existe en el catálogo de productos del GDF.

CLOFAZIMINA	Novartis	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	Aprobado por RA	xx
Cap de gel blando de 50mg	El fabricante no acordó publicar precios	xx

CUESTIONES DE ACCESO

La clofazimina se sintetizó por primera vez en 1954 como compuesto contra la TB, pero más tarde se consideró inefectiva. En 1959, tras mostrar su eficacia contra la lepra durante unos ensayos clínicos, en 1969 la clofazimina fue lanzada por Novartis para tratar dicha enfermedad.

A finales de 1999, Novartis firmó un acuerdo con el programa de lucha contra la lepra de la OMS para una donación de clofazimina. En los últimos años, el comité de aprobación (GLC) y el servicio mundial de medicamentos (GDF) pudieron conseguir pequeñas cantidades de clofazimina del Programa de Lucha contra la Lepra de la OMS, que se abastece de Novartis y aprovisiona a algunos países. Cuando los programas aumentaron la demanda de este fármaco, este canal de abastecimiento ya no pudo proporcionar los volúmenes que los proyectos de MDR-TB necesitaban. Junto con los miembros del GCL, el GDF contactó con Novartis con la intención de asegurarse la clofazimina necesaria, pero de momento no se ha llegado a ningún acuerdo.⁶³

La clofazimina no está oficialmente indicada para el tratamiento de la DR-TB, y como no se ha establecido su eficacia, no se utiliza de forma rutinaria para el tratamiento de la DR-TB. La guía programática de la OMS para 2011 recomienda el uso de la clofazimina para pacientes con MDR /XDR-TB cuando no se dispone de otras opciones. Una revisión sistemática publicada en octubre de 2012 sugiere que la clofazimina podría considerarse como una opción terapéutica suplementaria en el tratamiento de la DR-TB.⁶⁴

Novartis no suministra este fármaco para el tratamiento de la DR-TB aduciendo falta de datos sobre su eficacia y seguridad, debidos a problemas relativos a su responsabilidad para uso no autorizado. Por estas razones, Novartis decidió no presentar un precio para esta publicación.

En la actualidad, la OMS está discutiendo con Novartis la cuestión de la responsabilidad del uso del producto no autorizado y la seguridad de la lofazimina para el paciente con TB, y espera tener el medicamento disponible para el tratamiento de la MDR y la XDR-TB lo antes posible.²

Número de fuentes de calidad

La clofazimina producida por Sandoz para Novartis es, ahora mismo, la única fuente de calidad garantizada del medicamento. Existen otros fabricantes en India y Europa, pero se desconoce si cumplen con los estándares de calidad de la OMS. Sin un mercado para la clofazimina en los países desarrollados, no existe razón alguna para que los fabricantes busquen la aprobación de una autoridad reguladora.

Para enviar un mensaje claro a los fabricantes de que se necesita clofazimina, se emitió una llamada para que se incluyera el fármaco en la Expresión de Interés de Precalificación de la OMS. Sin embargo, el medicamento no se incluyó en la 11ª Invitación para Fabricantes celebrada en julio de 2012. Mientras tanto, la clofazimina sigue incluyéndose en la Invitación del GDF / Fondo Mundial para que los Fabricantes presenten una Expresión de Interés para que el

Panel Revisor de Expertos efectúe la evaluación del producto.

A la espera de un aumento de la demanda de clofazimina, urge la necesidad de fuentes alternativas del medicamento a la ya existente de Novartis, que cuesta mucho de conseguir.

Los pacientes que necesitan este medicamento pueden comprarlo en algunas farmacias. El catálogo del GDF no incluye en la lista a la clofazimina, pero la cápsula de 100mg puede adquirirse por 1,12 dólares través de un proveedor en Suiza.⁶⁵

Pediatría

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia del PAS o del PAS sódico en niños.

Aunque en varias guías se publican dosificaciones, existe la urgente necesidad de más investigación (farmacocinética, farmacodinámicas, y datos sobre su seguridad) del

uso de este medicamento en poblaciones más jóvenes, en particular en niños menores de cinco años.

Actualmente existe una cápsula blanda de gelatina de 50mg, pero esta formulación no permite fraccionar la dosis. Esto pone a los médicos en una difícil situación, pues se corre el peligro de administrar sobredosis a los niños, aumentando el riesgo de efectos secundarios, o de dar una infradosis aumentando entonces el riesgo de incrementar el perfil de resistencias del niño.

Coinfección con el VIH

La clofazimina puede tener una interacción importante con algunos antirretrovirales. Aunque no se han realizado estudios, la clofazimina es un débil inhibidor dependiente del metabolismo CYP3A4 y puede incrementar los niveles de los inhibidores de la proteasa y la etravirina.⁴¹



LINEZOLID (LZD)

GRUPO 5

INFORMACIÓN GENERAL

- Clase Terapéutica: antibiótico oxazolidinona.
- Código TCA: J01XX08.³²
- Incluido en la Guía de la OMS como medicamento del Grupo 5, agentes con una eficacia poco clara.³⁵
- No Incluido en la 17ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales³⁶ ni en la 3ª edición de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales para Niños.³⁷
- Presentaciones disponibles: comprimidos de 600mg, polvo para suspensión de 100mg / 5ml.
- Aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EEUU: 18 de abril de 2000.⁶⁶
- Indicación aprobada en EEUU: El linezolid está indicado para el tratamiento de las cepas susceptibles de microorganismos designados para la neumonía nosocomial, y para infecciones cutáneas complicadas y no complicadas y de las estructuras cutáneas. No está indicado para el tratamiento de infecciones de Gram negativo ni para la neumonía adquirida en la comunidad.⁶⁷

PRECIO (EN DÓLARES AMERICANOS) E INFORMACIÓN SOBRE LA CALIDAD

Precio unitario más bajo (es decir, precio de un comprimido, cápsula o frasco)

El linezolid es un fármaco del Grupo 5 que se utiliza en pacientes con XDR-TB, en la actualidad un mercado muy pequeño. Este medicamento no aparece en el catálogo de productos del GDF.

LINEZOLID	Hetero	Pfizer	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF
Estado en relación a la calidad	En vías de evaluación por AR	Aprobado por AR	xx
Comprimido de 600mg	2,500	El fabricante no acordó publicar precios	xx
100mg/ml polvo para suspensión	xx	El fabricante no acordó publicar precios	xx

CUESTIONES DE ACCESO

Aunque el linezolid no está oficialmente indicado para el tratamiento de la DR-TB, se han publicado datos clínicos sobre su uso en la TB. La guía programática de la OMS para 2011 recomienda el uso de linezolid para pacientes con MDR o XDR-TB. En abril de 2012, una revisión sistemática destacó la eficacia del linezolid en el tratamiento de la DR-TB.⁶⁸

El linezolid provoca un relativamente importante número de efectos secundarios adversos, entre ellos mielosupresión, anemia, y neuropatías ópticas y periféricas. De todas formas, el linezolid juega un papel importante en pacientes con XDR-TB.

Número de fuentes de calidad

En la actualidad, sólo un fabricante -Pfizer- ha sido aprobado por una autoridad reguladora.

Otros cuatro fabricantes A (Teva, Mylan, Glenmark y Gate Pharma) cuentan con una aprobación temporal de la FDA de EEUU; sin embargo, parece que no existe la disposición de producir linezolid y abastecer el mercado de la DR-TB con fármacos de calidad asegurada antes de que las patentes expiren en 2021.

A pesar de la llamada para que el linezolid se incluyera en la Expresión de Interés de evaluación del producto para Precalificación de la OMS, el medicamento no se incluyó en la 11ª Invitación a Fabricantes lanzada en julio de 2012. Sin embargo, el linezolid sí está presente en la Invitación a Fabricantes del GDF/Fondo Mundial a presentar una Expresión de Interés para evaluar el producto emitida por parte del Panel Revisor de Expertos.

Macleods presentó un dossier para evaluación de dicho Panel y, por su parte, el fabricante genérico indio también presentó el suyo a la FDA de EEUU.

Existen otros fabricantes en India, pero se desconoce si cumplen o no con los estándares de calidad de la OMS.

Evolución del precio

El GDF no comunicó ningún precio para el linezolid para esta publicación, y tampoco aparece ninguna mención al respecto en la herramienta de reporte sobre calidad y precios del Fondo Mundial.

Debido a las patentes que cubren el linezolid en EEUU y en otros países, el coste del fármaco es muy elevado. Por ejemplo, el precio del linezolid producido por Pfizer en el sector privado sudafricano es de 81,00 dólares por comprimido⁶³. A este precio, el coste del linezolid solamente para un paciente es casi de 60.000 dólares para dos años de tratamiento. Los pacientes que no responden a tratamientos de la DR-TB convencionales pero que podrían tener una oportunidad de sobrevivir si utilizasen linezolid se ven privados de esta opción debido su coste prohibitivo. Por tanto, es de vital importancia buscar más fuentes alternativas de calidad asegurada para asegurar reducciones de precio.

Patentes

La patente sobre el linezolid registrada por Upjohn Company en EEUU en 1993 caducará el 18 de noviembre de 2014.⁷⁰ Upjohn Company también registró patentes en EEUU para una forma cristalina⁷¹ y para una formulación a base de comprimidos en 2002.⁷² Estas patentes impedirán la competencia genérica en EEUU hasta 2021.

La FDA en EEUU lista las siguientes patentes para el linezolid:⁵⁰

Nº patente en EEUU	Fecha de caducidad
5688792	18 noviembre 2014
6514529	15 marzo 2021
6559305	29 enero 2021
6610327	29 octubre 2019

Las patentes sobre formas cristalinas y la formulación a base de comprimidos también han sido

otorgadas en muchos países en desarrollo, entre ellos Argentina, Brasil, China, Colombia, México, Ucrania y Sudáfrica. Estas patentes también podrían impedir la introducción de versiones genéricas.

En India la patente para el compuesto no pudo registrarse porque en 1993 la ley sobre patentes india no permitía las patentes farmacéuticas. Hay una versión genérica disponible en India.

Pediatría

Se han efectuado estudios farmacocinéticos en niños desde su nacimiento y la FDA de EEUU ha aprobado dosificaciones exclusivamente para infecciones con bacterias Gram positivas resistentes a otros antibióticos.

Existe una formulación pediátrica en forma de polvo para suspensión producida por Pfizer. El producto reconstituido puede conservarse a temperatura ambiente.

De todas formas, son necesarios más datos sobre la seguridad y la eficacia del uso del linezolid durante periodos prolongados en niños con DR-TB.

Coinfección con el VIH

No se han efectuado estudios sobre interacciones con los antirretrovirales pero éstas no son probables. Puede que haya, sin embargo, un mayor riesgo de mielosupresión y toxicidades mitocondriales en un uso prolongado en combinación con algunos antirretrovirales (zidovudina, estavudina, didanosina).⁴¹ Se requieren más estudios para confirmarlo.

ANEXO 1: TABLA DE PRECIOS DE LAS COMPAÑÍAS FARMACÉUTICAS

El precio corresponde al precio por unidad (comprimido, cápsula, etc.)

Los productos incluidos en la Lista de Productos Precalificados de la OMS y/o aprobados por una autoridad reguladora aparecen en **negrita**.

Los productos que están en vías de evaluación para precalificación de la OMS y/o aprobación del PRE están subrayados.

Los precios listados con un * fueron proporcionados directamente por el GDF y no aparecen en el catálogo online del GDF.

Por favor, referirse al Anexo 2 para condiciones de elegibilidad definidas por las compañías de forma individual y para los incoterms asociados a estos precios.

Medicamento	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF	Compañías				
		Cipla	Medochemie			
AMIKACINA	GDF					
500mg/2ml solución para inyección	0,962 (Medochemie) 2,950 (Cipla)*	3,250	0,990			
KANAMYCIN		Macleods	Panpharma			
1g polvo para inyección	0,790 (Panpharma)*	<u>1,510</u>	0,748			
1g/4ml solución para inyección	2,580 (Meiji)					
CAPREOMYCINA		Akorn	Macleods	Vianex		
1g polvo para inyección	8,000 (Akorn) 5,340 (Vianex)*	6,250	<u>7,720</u>	El fabricante no acordó publicar precios		
MOXIFLOXACIN		Bayer	Cipla	Hetero	Macleods	
Comprimido de 400mg	1,680 (Cipla) 1.500 (Macleods)*	El fabricante no acordó publicar precios	1,850	<u>1,100</u>	<u>1,600</u>	
LEVOFLOXACIN		Cipla	Hetero	Macleods	Micro Labs	
Comprimido de 250mg	0,050 (Cipla)	0,061	<u>0,060</u>	<u>0,060</u>	0,090	
Comprimido de 500mg	0,080 (Cipla)	0,085	<u>0,092</u>	<u>0,075</u>	0,160	
Comprimido de 750mg		El fabricante no acordó publicar precios				
OFLOXACINA		Cipla	Macleods	Medochemie	Micro Labs	
Comprimido de 200mg	0,050 (Cipla)	0,055	0,060	0,095	0,060	
Comprimido de 400mg	0,090 (Cipla)	0,099			0,110	
ETHIONAMIDA		Cipla	Lupin	Macleods	Micro Labs	Pfizer
Comprimido de 250mg	0,080 (Cipla) 0,073 (Macleods)* 0,079 (Lupin)*	0,091	<u>El fabricante no acordó publicar precios</u>	0,095	<u>0,078</u>	El fabricante no acordó publicar precios
PROTHIONAMIDE		Fatol	Lupin	Micro Labs	Olainfarm	
Comprimido de 250mg	0,127 (blister) (Fatol) 0,080 (bottle) (Lupin)	0,126	<u>El fabricante no acordó publicar precios</u>	<u>0,080</u>	0,140	

Medicamento	Precio de adquisiciones conjuntas del GDF	Compañías				
		Aspen	Chao Centre/ Purdue	Lupin	Macleods	
CICLOSERINA	GDF					
Comprimido de 250mg	0,580 (blister) (Macleods) 0,780 (bottle 100) (Aspen) 0,800 (bottle 40) (Chao Center/ Purdue)	El fabricante no acordó publicar precios	0,580	<u>El fabricante no acordó publicar precios</u>	0,593	
TERIZIDONA		Fatol				
Comprimido de 250mg	1,494 (Fatol)	1,489				
PAS		Jacobus				
Sobre de 4gr	1,530 (Jacobus)	1,567				
PAS-SÓDICO		Macleods	Olainfarm			
60% p/p gránulos – sobre de 9,2g	1,450 (Macleods)	1,510				
60% p/p gránulos –Bote de 100g	16,000 (1,472 for 9,2g) (Macleods)	16,270 (1,497 for 9,2g)				
Polvo para solución – sobre de 5,25g	1,500 (Olainfarm)		1,550			
CLOFAZIMINA		Novartis				
Cápsula blanda de gelatina de 50mg	No incluido en el catálogo del GDF	El fabricante no acordó publicar precios				
LINEZOLID		Hetero	Pfizer			
Comprimido por 600mg	No incluido en el catálogo del GDF	<u>2,500</u>	El fabricante no acordó publicar precios			
100mg/ml polvo para suspensión	No incluido en el catálogo del GDF		El fabricante no acordó publicar precios			

ANEXO 2: CONDICIONES DE LA OFERTA SEGÚN LAS COMPAÑÍAS

Las definiciones de elegibilidad varían en función de la compañía. Las condiciones detalladas en la tabla más abajo son las mencionadas por las propias compañías.

Compañía	Elegibilidad (países)	Elegibilidad (entidades)	Comentarios adicionales	Entrega de la mercancía
AKORN	Sin restricciones	Sin restricciones	Akorn es el único fabricante en EEUU de 1g polvo de inyección de capreomicina y cuenta con la aprobación de la FDA en los Estados Unidos. Akorn tiene la capacidad de producir 2 millones de unidades cada año	Ex works
CHAO CENTER (Purdue)	Sin restricciones	Sin restricciones		Ex works
CIPLA	No se han reportado restricciones pero se han negociado precios más elevados por separado para diez países latinoamericanos	Sin restricciones	Los precios para cantidades más grandes son negociables	FOB (Bombay, India)
FATOL	Sin restricciones	Sin restricciones		Ex works
HETERO				Ex works
JACOBUS	Sin restricciones, excepto las impuestas por el Gobierno de EEUU	MSF, OMS, GDF	Todas las demás organizaciones se gestionarán caso por caso	Ex works
MACLEODS				FCA (Bombay)
MEDOCHEMIE	Sin restricciones	Sin restricciones		Ex works
MICRO LABS	Sin restricciones excepto India	Sin restricciones		Ex works
OLAINFARM	Sin restricciones	Sin restricciones		Ex works
PANPHARMA	Camboya, Letonia, Lituania	OMS, ICRC, IDA, MSF		Ex works

Para obtener más información sobre incoterms, por favor consulte el glosario.

ANEXO 3: CONTACTOS DE LAS COMPAÑÍAS

Este apartado contiene los datos de contacto de las compañías que han aportado información sobre sus precios a esta publicación.

Akorn

www.akorn.com

Lake Forest, Illinois, USA
Sean Brynjelsen
Vicepresidente, New Business Development
Tel: +1 847 279 6149
E-mail: sean.brynjelsen@akorn.com

Chao Center (Purdue)

www.thechaocenter.com

3070 Kent Ave, West Lafayette, Indiana, USA
Sarah Witwer
Legacy Products Coordinator
Tel: +1 765 464 8414 ext. 307
E-mail: witwerse@thechaocenter.com

Cipla

www.cipla.com

289, Belasis Road, Mumbai Central,
Maharashtra, India
Rahul Lande
Manager-Exports
Tel: +91 22 23025387 (Direct)
+91 22 23070013 / 23070393 /
23070385
E-mail: rahul.lande@cipla.com or
ciplaexp@cipla.com

FATOL Arzneimittel

www.fatol.de

Production Facility of RIEMSER Arzneimittel
AG, Schiffweiler, Alemania
Elke Rinkes
International Business Coordinator
Tel: +49 (0) 68 21/ 96 05 17
E-mail: rinkes@riemser.de

Hetero

www.heterodrugs.com

7-2-A2, Industrial Estates, Sanath Nagar,
Hyderabad-500 018, A.P., India
Mr. M. Srinivas Reddy
Tel: +91 40 23704923/24/25
E-mail: msreddy@heterodrugs.com

Jacobus

Princeton, New Jersey, USA
Laura R Jacobus
Tel: +1 (609) 799-8221 ex 207
E-mail: lrjacobus@aol.com

Macleods

www.macleodspharma.com

304 Atlanta Arcade, Marol Church Road,
Andheri East, Mumbai, India
Vijay Agarwal
Business Development Director
Tel: +91 22 66762800
E-mail: vijay@macleodspharma.com

Medochemie

www.medochemie.com

Limassol, Chipre
Phaedon Ellinas
Tel: +357 25 867 618
E-mail: phaedon.ellinas@medochemie.com

Micro Labs

www.microlabsltd.com

No.11 Bank Street, Kilpauk, Chennai 600
010, India
N.K.Kothari
Executive Vice President International
Tel: +91 44 26450789, 26471205
E-mail: nkkothari@hotmail.com

Olainfarm

<http://olainfarm.lv/en/>

5 Rupnicu Street, Olaine LV-2114, Letonia
Mrs. Elena Vasilevskaya
Business Development
Tel: +371 6701 3701/6701 3745
E-mail: evasilevskaja@olainfarm.lv

PanPharma

www.panpharma.fr

Fougeres, Francia
Michel le Bellego
Head of Sales & Contract-Manufacturing
Tel: +33 2 99 97 92 12
E-mail: mlebellego@panpharma.fr



REFERENCIAS

- 1.** World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. [Online] WHO, Ginebra, octubre 2012 [cited 17 oct 2012] Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html
- 2.** World Health Organization. Global Green Light Committee meeting report [Online] WHO, Ginebra, febrero 2012 [cited 17 oct 2012] Disponible en: <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/Meetingreport2ndgGLCmeeting.pdf>
- 3.** Cambridge Economics Policy Associates (CEPA) LLP. Market Dynamics Study produced for the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, Phase I Report. 14 enero 2011.
- 4.** World Health Organization. Tuberculosis diagnostics: Xpert MTB/RIF Test – WHO endorsement and recommendations. [Online] WHO, Ginebra, mayo 2012 [cited 18 oct 2012] Disponible en: http://www.who.int/tb/features_archive/factsheet/xpert_may2011_update.pdf
- 5.** Dalberg. Analysis of the second-line TB drugs market and the feasibility of advanced purchase market commitments. Noviembre 2010.
- 6.** Ditiu, L and Moore, T. GDF Vision For SLD Supply Chain. Stop TB Partnership Global Drug Facility. [Online] Institute of Medicines meeting presentation notes, Washington DC, 31 julio 2012. [cited 10 oct 2012] Disponible en: <http://www.iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/Research/DrugForum/2012-JUL-31-AUG-01/731%20%20Session%20I%20%20Ditiu%20Lucia.pdf>
- 7.** Cambridge Economics Policy Associates (CEPA) LLP. Market Dynamics Study produced for the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, Phase I Report. 14 enero 2011.
- 8.** Lukulay, P. MDR-TB Drug Quality: The Urgent Need for Action. USAID. [Online] Institute of Medicines meeting presentation notes, Washington DC, 31 julio 2012. [cited 10 oct 2012] Disponible en: <http://www.iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/Research/DrugForum/2012-JUL-31-AUG-01/731%20%20Session%20II%20%20Lukulay%20Patrick.pdf>
- 9.** Barber SL, Smid M, Hennig C, Huang B, Arifaj D. Multidrug-resistant tuberculosis and quality-assured medicines. *The Lancet* 2009; vol 374: 292
- 10.** Laserson KF, Kenyon AS, Kenyon TA, Layloff T, Binkin NJ. Substandard tuberculosis drugs on the global market and their simple detection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. Mayo 2001; 5(5):448-54
- 11.** Bill and Melinda Gates Foundation. Tuberculosis Strategy Overview, 2009 [Online] noviembre 2009 [cited 8 oct 2012] Disponible en: <http://www.gatesfoundation.org/global-health/Documents/tuberculosis-strategy.pdf>
- 12.** United States Pharmacopeia. PQM Technical Assistance for Manufacturers of Second-line TB Medicines. [Online] USAID/USP, Washington DC, febrero 2012 [cited 9 oct 2012] Disponible en: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/aroundTheWorld/PQM/pqm_ta_to_tb_mfrs-pqm060f_gdf_2012-02-feb_201_2.pdf
- 13.** The Global Fund. Grant number CHN-S10-G14-T; China: Reduce the morbidity and mortality of tuberculosis in China. [Online] 28 junio 2012 [cited 10 oct 2012] Disponible en: <http://portfolio.theglobalfund.org/en/Grant/Index/CHN-S10-G14-T>
- 14.** Keravec, J. Brazil's Model for SLDs Quality Assurance and Management: A Country Perspective. SIAPS [Online] Institute of Medicines meeting presentation notes, Washington DC, 31 julio 2012. [cited 10 oct 2012] Disponible en: <http://www.iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/Research/DrugForum/2012-JUL-31-AUG-01/731%20%20Session%20II%20%20Keravec%20Joel.pdf>
- 15.** Divakaran B, JM Myalil, Sreedharan J, Surendranath D. Sale of anti-tuberculosis drugs through private pharmacies: a cross sectional study in Kerala, India. [Online] *Italian Journal of Public Health* 2011, Vol 8, No. 1 [cited 12 oct 2012] Disponible en: <http://ijphjournal.it/article/view/5639>
- 16.** The Global Drug Facility. GDF Product Catalogue. [Online] Stop TB Partnership 2012 [cited 11 oct 2012] Disponible en: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp
- 17.** World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2011. [Online] WHO, Ginebra, octubre 2011 [cited 17 oct 2012] Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/en/
- 18.** The Global Fund. Global Fund Information Note: Transitional Funding Mechanism [Online] 12 dic 2011 [cited 11 oct 2012] Disponible en: www.theglobalfund.org/documents/tfm/TFM_Request_InfoNote_en/
- 19.** Stop TB Partnership/World Health Organization. It's airborne and can kill; it's curable at low cost; so why aren't we stopping it? [Online] Stop TB Partnership/WHO, Ginebra; 17 oct 2012 [cited 22 oct 2012] Disponible en: http://www.stoptb.org/assets/documents/news/TB_CurableA4folded.pdf
- 20.** Marais B J, Gie R P, Schaaf H S, Beyers N, Donald P R, Starke J R. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173: 1078-1090.
- 21.** Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15:143-52.
- 22.** World Health Organization. Tuberculosis (Fact Sheet no. 104) [Online]. WHO, Ginebra octubre 2012 [cited 10 oct 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
- 23.** Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, et al. (2012) Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-analysis of 9,153 Patients. *PLoS Med* 9(8): e1001300. doi:10.1371/journal.pmed.1001300
- 24.** Working Group on New TB Drugs. Drug Pipeline [Online] Stop TB Partnership, 2012 [cited 12 oct 2012] Disponible en: newtbdrugs.org/pipeline.php
- 25.** Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. [Online] *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1 sept 2010, vol. 182 no. 5 684-692 [cited 9 oct 2012] Disponible en: <http://ajrccm.atsjournals.org/content/182/5/684.abstract>
- 26.** ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis. [Online] US National Institutes of Health, 25 oct 2012 [cited 29 oct 2012] Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>

- 27.** Haxaire-Theeuwes M, the TMC207 Team, Diacon AH, et al. Phase 2 open-label trial of TMC207 in an MDR-TB treatment regimen. [Online] Presented at: 42nd Union World Conference on Lung Health, Lille, France; 26-30 oct 2011 [cited 12 oct 2012] Disponible en: http://www.worldlunghealth.org/confLille/images/stories/AbstractBook2011_Web.pdf also http://uwclh.conference2web.com/content/11_08
- 28.** Working Group on New TB Drugs. Clinical research: Trials in development [Online] Stop TB Partnership, 2012 [cited 12 oct 2012] Disponible en: <http://www.newtbdrugs.org/developments.php>
- 29.** World Health Organization. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; Emergency update 2008 [Online] WHO, Ginebra, 2008 [cited 9 oct 2012] Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf
- 30.** Medecins Sans Frontieres. Factsheet: Why Bedaquiline (TMC207) should be prioritised for drug-resistant tuberculosis patients in South Africa [Online] MSF South Africa, 22 oct 2012 [cited 26 oct 2012] Disponible en: <http://www.msf.org.za/publication/bedaquiline-tmc207-should-be-prioritised-drug-resistant-tb-patients-south-africa>
- 31.** Horsburgh Jr. CR, Haxaire-Theeuwes M, Lienhardt C, Wingfield C, et al. Compassionate use and Expanded Access to new drugs for Drug-Resistant Tuberculosis. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (IJTLD) 2012, forthcoming publication.
- 32.** World Health Organization/Norwegian Institute for Public Health. ATC/DDD Index 2011. [Online] World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Ginebra, 12 dic 2010. [cited 14 sept 2012] Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 33.** The Global Fund. Quality Assurance Policy for Pharmaceutical Products. [Online] 2012 [cited 14 oct 2012] Available from: <http://www.theglobalfund.org/en/procurement/information/>
- 34.** World Health Organization. 11th Invitation to manufacturers of antituberculosis medicines to submit an Expression of Interest (EOI) for product evaluation to the WHO Prequalification Programme. [Online] WHO, Ginebra, junio 2012 [cited 24 oct 2012] Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/eoi/EOI-Tuberculosis_V11.pdf
- 35.** World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency Update 2011. [Online] WHO; Ginebra, 2011. [cited 18 sept 2012] Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
- 36.** World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines, 17th edition, marzo 2011 [Online] WHO, Ginebra marzo 2011 [cited 4 sept 2012] Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/Za95053_eng.pdf
- 37.** World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children, 3rd edition [Online] WHO, Ginebra; marzo 2011 [cited 4 sept 2012] Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf
- 38.** US FDA. Amikacin overview. [Online]. United States Food and Drug Administration. [cited 4 sept 2012] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=AMIKACIN%20SULFATE>
- 39.** Drugs.com. Amikacin official FDA information, side effects and uses. [Online] diciembre 2007. [cited 5 sept 2012] Disponible en: <http://www.drugs.com/pro/amikacin.html>
- 40.** Costello, I. British National Formulary for Children 2006, Cdr edition. Pharmaceutical Press. 30 abril 2007
- 41.** Coyne K.M, Pozniak A.L, Lamorde M, Boffito M. Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents. [Online] AIDS. 20 feb 2009, Vol 23 (4): 437-446 [cited 14 sept 2012] Disponible en: http://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2009/02200/pharmacology_of_second_line_antituberculosis_drugs.1.aspx
- 42.** Drugs.com. Kantrex official FDA information, side effects and uses. [Online] marzo 2006 [cited 7 sept 2012] Disponible en: <http://www.drugs.com/pro/kantrex.html>
- 43.** US FDA. Approved product label: USFDA Capastat. [Online] United States Food and Drug Administration. 14 enero 2008. [cited 14 sept 2012]. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
- 44.** US FDA. Cycloserine drug product details. [Online] United States Food and Drug Administration. [cited 7 sept 2012] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- 45.** US FDA. Highlights of prescribing information: Avelox. [Online] United States Food and Drug Administration. Enero 2011. [cited 19 sept 2012] Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021085s047,021277s041lbl.pdf
- 46.** The Global Fund. Price and quality reporting. [Online] 2012 [cited 31 julio 2012] Disponible en: <http://www.theglobalfund.org/en/procurement/pqr/>
- 47.** Espacenet. 7-(1-pyrrolidiny)-3-quinolone- and -naphthyridonecarboxylic acid derivatives as antibacterial agents and feed additives. [Online] European Patent Office, 24 sept 2012 [cited 11 oct 2012] Disponible en: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19910205&CC=US&NR=4990517A&KC=A
- 48.** Espacenet. Crystal modification of CDCH a process for its preparation and pharmaceutical formulations comprising this modification. [Online] European Patent Office, 24 sept 2012 [cited 11 oct 2012] Disponible en: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19981215&CC=US&NR=5849752A&KC=A
- 49.** Espacenet. Pharmaceutical moxifloxacin preparation. [Online] European Patent Office, 24 sept 2012 [cited 11 oct 2012] Disponible en: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030826&CC=US&NR=6610327B1&KC=B1

- 50.** US FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Online] United States Food and Drug Administration [cited 17 oct 2012] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm>
- 51.** US FDA. Levofloxacin drug details. [Online] United States Food and Drug Administration [cited 7 sept 2012] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- 52.** US FDA. Floxin Tablets (oxfloxacin tablets). [Online] United States Food and Drug Administration, septiembre 2008 [cited 7 sept 2012] Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/019735s059lbl.pdf
- 53.** HIV Drug Interactions. Drug Interaction charts - interactions with anti-HIV and other drugs. [Online] The University of Liverpool. 2010 [cited 18 sept 2012] Disponible en: <http://www.hiv-druginteractions.org/Interactions.aspx>
- 54.** US FDA. Trecator (ethiomanide tablets, USP). [Online] United States Food and Drug Administration. Diciembre 2005 (revisado) [cited 10 sept 2012] Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugs_atfda_docs/label/2006/013026s024lbl.pdf
- 55.** Wang F, Langley R, Gulden G, Dover LG, Besra GS, Jacobs WR Jr, et al. Mechanism of thioamide drug action against tuberculosis and leprosy. [Online] J Exp Med. 22 enero 2007, Vol 204 (1): 73-8. Published online 16 enero 2007 [cited sept 18 2012] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227913>
- 56.** Terizidone product specifications provided to MSF by RIEMSER Arzneimittel AG, Germany, 6 junio 2011, June 6 (ojo, falta espacio debajo)
- 57.** The Chao Center. Seromycin; Cycloserine capsules USP. [Online] 28 abril 2005 (revisado) [cited 18 sept 2012] Disponible en: http://www.thechaocenter.com/seromycin/product_insert.pdf
- 59.** Gupta R, Kim J.Y, Espinal M.A, Caudron J-M, Pecoul, Farmer P.E, et al. Responding to Market Failures in Tuberculosis Control. [Online] Science, 10 agosto 2001: 1049-1051. Published online, 19 julio 2001 [cited 6 sept 2012] Disponible en: <http://www.sciencemag.org/content/293/5532/1049.summary?sid=296cc982-def8-4a77-b4ec-a7c4cc474993>
- 60.** US FDA. Paser drug details. [Online] United States Food and Drug Administration. [cited 18 sept 2012] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
- 61.** Sweetman, S.C. Martindale Complete Drug Reference Guide, 33rd Edition. Pharmaceutical Press, 2002. pp148-3
- 62.** US FDA. Lamprene drug details. [Online] United States Food and Drug Administration. Julio 2002 (revisado) [cited 18 sept 2012] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- 63.** Green Light Committee Initiative. Annual Report 2008. [Online] World Health Organization/Stop TB Partnership. 2009 [cited 21 sept 2012]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_HTM_TB_2009.421_eng.pdf
- 64.** Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 10 oct 2012. [E-pub ahead of print]
- 65.** Stop TB Partnership. Global Drug Facility Drug Supply - Clofazimine 100mg capsules Product Information [Online] 2012 [cited 15 oct 2012] Disponible en: <http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc3.asp?PID=562>
- 66.** US FDA. Linezolid drug details. [Online] United States Food and Drug Administration. [cited 18 sept 2012] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=LINEZOLID>
- 67.** US FDA. Zyvox drug details. [Online] United States Food and Drug Administration. Junio 2010 (revisado) [cited 18 sept 2012] Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- 68.** Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar J, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 10 abril 2012.
- 69.** South African Medicine Price Registry. Database of Medicine Prices [Online] 30 agosto 2012 [cited 16 oct 2012] Disponible en: <http://www.mpr.gov.za/PublishedDocuments.aspx#DocCatId=21>
- 70.** Espacenet. Substituted oxazine and thiazine oxazolidinone antimicrobials. [Online] European Patent Office. [cited 31 julio 2012] Disponible en: http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19950316&CC=WO&NR=9507271A1&KC=A1
- 71.** Espacenet. Linezolid-crystal form II. [Online] European Patent Office. [cited 31 julio 2012] Disponible en: http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20010809&CC=WO&NR=0157035A1&KC=A1
- 72.** Espacenet. Oxazolidinone tablet formulation. [Online] European Patent Office. [cited 31 julio 2012] Disponible en: http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20010927&CC=WO&NR=0170225A2&KC=A2



ANDA: 'Abbreviated New Drug Application' Solicitud Abreviada de un Nuevo Medicamento. ANDA contiene datos que se presentan a la FDA de EEUU para revisión y aprobación de un medicamento genérico. Estas solicitudes son 'abreviadas' porque generalmente no necesitan incluir datos preclínicos (animales) y clínicos (humanos) para determinar su seguridad y eficacia. En su lugar, el solicitante genérico debe demostrar científicamente que su producto es bioequivalente (es decir, que actúa de la misma forma que el medicamento innovador). Una vez aprobado, el solicitante puede fabricar y comercializar el producto genérico ofreciendo una alternativa segura, efectiva y económica en EEUU.

Autoridad reguladora: autoridad con competencias de regulación, que normalmente reúne los criterios necesarios siendo miembro o estando vinculado a la Conferencia Internacional de Harmonización. Consultar <http://www.ich.org>

Cultivo: el cultivo bacteriano es un método de laboratorio utilizado para generar y multiplicar bacterias y así determinar su presencia o no en una muestra, es la prueba estándar de oro para diagnosticar la TB.

Ensayos clínicos: conjunto de pruebas en la investigación médica y desarrollo de medicamentos que generan datos sobre la seguridad y la eficacia (incluida información sobre reacciones medicamentosas adversas de otros tratamientos) para intervenciones sanitarias (por ejemplo, medicamentos, diagnósticos, protocolos terapéuticos...).

Ex works: el vendedor ha cumplido su obligación de entrega al poner el producto en su fábrica, taller, etc. a disposición del comprador. No es responsable ni de cargar la mercadería en el vehículo proporcionado por el comprador ni de despacharla en la aduana para la exportación, salvo acuerdo en otro sentido. El comprador asume todos los gastos y riesgos de retirar el producto desde el domicilio del vendedor hasta su destino final.

Farmacocinética (PK): rama de la farmacología que estudia los mecanismos de absorción y distribución de un medicamento administrado; el tiempo que tarda un medicamento en hacer efecto y la duración del mismo; los cambios químicos de la sustancia en el organismo (por ejemplo, por enzimas

metabólicos); y los efectos y vías de excreción de los metabolitos del medicamento.

Farmacodinámica (PD): rama de la farmacología que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos en el organismo, o en microorganismos o parásitos dentro o en el organismo, y los mecanismos de acción medicamentosa y la relación entre la concentración del fármaco y su efecto.

FCA: 'Free Carrier' - *franco transportista*. El vendedor se compromete a entregar la mercancía en un punto acordado dentro del país de origen, que pueden ser los locales de un puerto, una estación ferroviaria... (este lugar convenido para entregar la mercancía suele estar relacionado con los espacios del transportista). Se hace cargo de los costes hasta que la mercancía está situada en ese punto convenido; como la carga de la mercancía en el vehículo y la aduana en el país de origen. En el momento de la entrega de la mercancía al transportista el riesgo sobre la carga se transmite del vendedor al comprador.

FoB: 'Free on board' - *Franco a bordo, Puerto de carga convenido*. Significa que la mercadería es puesta a bordo del barco con todos los gastos, derechos y riesgos a cargo del vendedor hasta que la mercadería haya pasado la borda del barco, con el flete excluido. Exige que el vendedor despache la mercadería de exportación. Este término puede usarse solamente para el transporte por mar o vías acuáticas interiores. Va seguido del puerto de embarque, ej. FOB Algeciras.

Formulación/Preparado Farmacéutico: preparación de un medicamento por prescripción médica, fórmula farmacéutica o receta. Los preparados farmacéuticos se utilizan cuando los productos farmacéuticos a la venta ya aprobados no responden a las necesidades del paciente.

GDF: 'Global Drug Facility' o Servicio Mundial de Medicamentos. Mecanismo bajo tutela de la OMS para ampliar el acceso a diagnósticos y medicamentos para la TB de calidad asegurada, aunando adquisiciones de productos que cumplen con la política de garantía de seguridad del GDF. Esto hace que sean potencialmente elegibles para adquisición del GDF todos los productos incluidos en la Lista de Precalificación de Productos Medicinales de la OMS, aprobados por una autoridad reguladora, o por el Panel Revisor de Expertos también utilizados por el Fondo Mundial.

GLC: 'Green Light Committee' o Comité de Aprobación. El GLC fue creado en 2001 para ayudar a los países a acceder a medicamentos para tratar la TB de segunda línea de calidad asegurada y poder así administrar tratamiento a las personas con MDR-TB conforme a la guía de la OMS, las últimas evidencias científicas y experiencias de los países. Esta iniciativa consiste en una secretaría, el propio comité de aprobación (un organismo revisor experto y asesor de la OMS) y el Servicio Mundial de Medicamentos (el brazo encargado de adquisición de medicamentos de la Iniciativa). Desde 2011, no existe la necesidad de aprobación por parte del GLC para adquirir medicamentos para la TB de segunda línea de calidad asegurada a través del GDF. El GLC fue reestructurado en junio de 2011 pasando a ser el GLC Mundial (gGLC). Y el regional (rGLC) centrado en el monitoreo y asistencia técnica a los programas nacionales de lucha contra la TB en los países y la OMS.

Global Fund: Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria es una institución financiera internacional dedicada a captar y desembolsar recursos para prevenir y tratar el VIH y el SIDA, la tuberculosis y la malaria. Promueve la prevención, tratamiento y programas de ayuda para paliar estas tres enfermedades en 150 países. Además, canaliza el 82% de los fondos internacionales de la TB. <http://www.globalfund.org>

IFA: 'Ingrediente Farmacéutico Activo'. Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser utilizadas en la fabricación de una forma farmacéutica en dosis y que, cuando se utiliza de esta forma, se convierte en un ingrediente activo de esa forma farmacéutica en dosis.

Intervalo QT: en cardiología, el intervalo QT es una medida de tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T en el ciclo eléctrico del corazón. Esto representa la duración total de la actividad eléctrica de los ventrículos. Un intervalo QT prolongado es un biomarcador de taquiarritmias ventriculares que pueden ser mortales, como las torsades de pointes.

M. Tuberculosis: una especie bacteriana patógena del género *Micobacterium* y el agente causante de la mayoría de casos de TB. Descubierta en 1882 por Robert Koch.

Medicamentos de primera línea: los medicamentos utilizados como primera elección para tratar una enfermedad. En el caso de la TB, los siguientes cuatro medicamentos suelen ser los elegidos: isoniazid (H), rifampicina (R), etambutol (E), porazina (Z). Estos fármacos resultan muy efectivos para tratar la TB susceptible a los medicamentos y los pacientes generalmente los toleran bien. La etreptomina (S) inyectable se utiliza como medicación de primera línea para la meningitis tuberculosa.

Medicamentos de segunda línea: los medicamentos de segunda línea se utilizan cuando los de primera línea ya no son efectivos para curar a un paciente. En el caso de la tuberculosis, son menos efectivos y provocan muchos más efectos secundarios que los de primera línea.

MDR-TB: 'TB multirresistente a los medicamentos'. Las cepas de TB que son resistentes a (por lo menos) dos de los medicamentos de primera línea utilizados para tratar esta enfermedad, la rifampicina y el isoniazid, se dice que son multirresistentes a la TB o MDR-TB.

Micobacteria: tipos de bacteria, del género *Micobacterium*, que causa enfermedades como la TB y la lepra.

Microscopio: en la actualidad la técnica más frecuentemente utilizada para diagnosticar la TB. Se toman dos o tres muestras de esputo del paciente que tras ser manchadas serán leídas al microscopio. Si se detecta presencia de bacilos de TB, éstos destacarán del resto de la muestra.

p/p - Porcentaje peso/peso: una forma de medición designada como x% p/o que indica la cantidad de solución (líquido, gránulos, polvo, etc.) que deben disolverse –generalmente en cantidades de 100mg o mL – para alcanzar la concentración deseada de dicha solución. Por ejemplo, una solución designada como un 20% p/p significará 20g ó 20mL disueltos en 100mL de agua.

PRE: 'Panel Revisor de Expertos'. Órgano independiente compuesto por expertos técnicos externos, bajo el paraguas del Departamento de Medicamentos Esenciales y Políticas Farmacéuticas de la OMS. Su objetivo es revisar el riesgo potencial en materia de calidad que supone el uso de antirretrovirales, medicamentos contra la TB y antipalúdicos todavía sin precalificar por la OMS ni autorizados por una autoridad reguladora, y aconsejan al Fondo Mundial y al Servicio Mundial de Medicamentos sobre si puede autorizarse la adquisición de un medicamento determinado.

Precalificación de la OMS (PQ): el Programa de Precalificación puesto en marcha en 2001 es un servicio proporcionado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para facilitar

el acceso a medicamentos que cumplen los estándares unificados de calidad, seguridad y eficacia para el VIH/sida, la malaria y la tuberculosis. Consultar <http://apps.who.int/prequal/>

Prueba en el punto de atención (POC): diagnosticar lo más cerca posible del lugar donde el paciente recibe asistencia. Este sistema facilita al máximo que los pacientes se sometan a las pruebas que necesitan y obtengan de inmediato los resultados, lo que a su vez les permitirá iniciar el tratamiento recomendado lo antes posible en caso de ser necesario.

Resistencia a los medicamentos: bacteria (en TB, normalmente la *M. tuberculosis*) que se resiste a responder al poder curativo o exterminador de bacterias de algún medicamento.

Solicitud de un nuevo medicamento (NEW DRUG APPLICATION O NDA): una solicitud a la FDA de EEUU para registrar un nuevo medicamento y obtener el permiso de comercialización; esto sólo puede suceder cuando el medicamento reúne los requisitos de calidad, seguridad y eficacia. La solicitud debe contener datos desde puntos de vista técnicos concretos, químicos, farmacológicos, médicos, biofarmacéuticos y estadísticos. Si la NDA es aprobada, el producto podrá comercializarse en Estados Unidos.

TB Alliance: asociación sin ánimo de lucro cuyo objetivo es el desarrollo de productos que contribuyan a acelerar el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos para la TB. Básicamente, se busca que acorten la duración del tratamiento, sean efectivos contra las cepas susceptibles y resistentes, sean compatibles con las terapias antirretrovirales para los pacientes con VIH/TB y mejoren el tratamiento de la infección latente. Además, la TB Alliance se compromete a asegurar que los regímenes de nuevos medicamentos aprobados sean asequibles, se adopten de forma generalizada y estén disponibles para todos quienes los necesitan. Aprobación provisional de la FDA: la FDA de EEUU concede su aprobación provisional a un producto farmacéutico que aún reuniendo todos los requisitos de calidad, seguridad y eficacia no sea elegible para su comercialización en EEUU debido a la protección de una patente.

TB extrapulmonar: forma de TB en la que la bacteria *M. tuberculosis* infecta partes del organismo que no son los pulmones. Las formas más frecuentes de TB extrapulmonar afectan los nódulos linfáticos, los huesos, el sistema nervioso central y los sistemas cardiovascular y gastrointestinal.

TB extremadamente resistente a los medicamentos: ver XDR-TB

TB susceptible a los medicamentos/sensible a los medicamentos: se dice que las bacterias son sensibles a un medicamento cuando éstos son efectivos para exterminar o detener la multiplicación de bacterias en el organismo y, por lo tanto, pueden curar infecciones. Las cepas de la TB que son sensibles a todos los medicamentos de primera línea se denominan susceptibles a los medicamentos.

TB Pulmonar: forma de TB en la que la bacteria *M. tuberculosis* infecta los pulmones.

TB totalmente resistente a los medicamentos (ver XDR-TB): el término 'TB totalmente resistente a los medicamentos' se utilizó en 2011 para un grupo de pacientes en India que presentaba resistencia a todos los medicamentos conocidos para tratar la TB que se les había administrado. Es un término ampliamente utilizado por los medios, pero no reconocido por la OMS, tras una decisión tomada durante una reunión en 2012 para hablar de ello. Estos casos se definen como casos de TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB), según definiciones de la OMS.

US FDA: administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU.

Uso compasivo: los términos 'uso compasivo', 'acceso ampliado' o 'acceso especial' se refieren a programas que pretenden proporcionar tratamientos experimentales potencialmente vitales a los pacientes que padecen una enfermedad para la que no existe una terapia autorizada satisfactoria, y/o que no puede entrar en fase de ensayo clínico. Los términos se refieren a programas que ponen productos medicinales a disposición de cohortes de pacientes o de pacientes determinados. El uso compasivo debe enmarcarse dentro de una legislación nacional que establezca las condiciones bajo las que el medicamento puede conseguirse. Referirse al Anexo 5 (Uso de medicamentos experimentales fuera de ensayos clínicos, "uso compasivo") de la Guía de la OMS para el manejo programático de la TB resistente a los medicamentos, Actualización de la Urgencia 2008.

XDR-TB (TB extensivamente resistente a los medicamentos): Cepa de la MDR-TB que también presenta resistencias a los medicamentos de segunda línea, incluidos por lo menos un fármaco inyectable y uno del grupo de los fluoroquinolones.

AGRADECIMIENTOS:

MSF y La Unión agradecen a los fabricantes farmacéuticos y al Servicio Mundial de Medicamentos (en especial a Tom Moore) haber proporcionado información para esta publicación.

Foto de portada:

© Natalia Sergeeva/MSF

Diseño/Material Gráfico/Impresión:

ACW Ltd
+44 (0)20 8392 4330
www.acw.uk.com

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD:

Medicamentos para la DR-TB: bajo el microscopio – Fuentes y Precios de Medicamentos para la Tuberculosis Resistente a los Medicamentos es una guía de precios y no puede considerarse como una lista de precios de los fabricantes ni una guía clínica. Es crucial que cualquier comprador verifique los precios y la disponibilidad de los medicamentos así como su estado en relación a la calidad directamente con el proveedor antes de la compra. Médicos Sin Fronteras y La Unión han hecho todo lo que está en sus manos para garantizar la precisión de los precios y otras informaciones que aparecen en este informe, pero ni MSF ni La Unión se comprometen a garantizar, ni expresa ni implícitamente, que estos precios e informaciones sean precisos, íntegros o adecuados a un fin determinado. La inclusión de un producto en este documento no indica que MSF o La Unión compren o utilicen el producto. La información en esta guía solo es indicativa y no exhaustiva y debe verificarse con las oficinas relevantes cuando se utilice para otros motivos que no sean los de obtener información general. No deben tomarse decisiones clínicas tomando como base este documento.



MSF Access Campaign

Médecins Sans Frontières
Rue de Lausanne 78, CP 116
CH-1211 Geneva 21, Switzerland

Tel: + 41 (0) 22 849 84 05

Fax: + 41 (0) 22 849 84 04

Email: access@msf.org

www.msfacecess.org

 twitter.com/MSF_access

 facebook.com/MSFacecess



International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union)

68, Boulevard St Michel
75008 Paris, France

Tel: +33 1 44 32 03 60

www.theunion.org

 twitter.com/TheUnion_TBLH

 facebook.com/TheUnionLungHealth

