

Nuevos fármacos y tuberculosis: ¿para cuándo Rifapentina en Europa?

New drugs and tuberculosis: when rifapentine will be available in Europe?

Joan Pau Millet^{1,2,3,4}, Josep M^a Miró^{4,5}

¹ Serveid'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. ² Serveis Clínics, Barcelona. ³ CIBER de Epidemiología y salud Pública. CIBERESP.

⁴ Fundació de la Unitat de Investigació de Tuberculosis de Barcelona (FUITB). ⁵ Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clinic - IDIBAPS, Universitat de Barcelona. Barcelona.

La tuberculosis (TB), a pesar de contar con técnicas diagnósticas sencillas y tratamientos eficaces, es la enfermedad infecciosa que más mortalidad causa en el mundo, por delante incluso del VIH y la malaria. Con el fin de limitar tal pandemia, la estrategia End TB de la OMS ha marcado como objetivos la disminución de la mortalidad de la TB en un 95% y disminuir la incidencia un 90% a nivel global para el año 2035. Lograr estos ambiciosos objetivos pasa obligatoriamente por mejorar el acceso a los sistemas sanitarios especialmente en los más pobres, y por optimizar y extender el uso de las técnicas diagnósticas y tratamientos actuales¹. El reto que se plantea es mayúsculo tanto para los países con alta carga de la enfermedad, que suelen ser los más económicamente empobrecidos (PBR), como para las poblaciones vulnerables en países donde erróneamente se cree que la TB ya no es un problema. Mejorar el acceso a los servicios y a sus tratamientos también debería ser una prioridad en países europeos, no solo del Este donde se concentran altas incidencias de TB y prevalencias de TB multirresistente (MDR) y extensamente resistente (XDR) sino también en las grandes ciudades de la Europa Occidental. En estas es donde existen colectivos especialmente vulnerables y con dificultades para acceder a los servicios sanitarios y con peores indicadores de cumplimiento como suelen ser población indigente, consumidores de alcohol, usuarios de drogas o inmigrantes de PBR².

Una de las prioridades en nuestro contexto pasa por mejorar también el acceso y extender el uso de los nuevos fármacos para la TB como delamanid y bedaquilina para TB MDR y XDR (o el pretomanid, nuevo fármaco aprobado el pasado mes de agosto por la U.S. Food and Drug Administration (FDA). En relación a estos fármacos, el elevado coste económico y la disponibilidad que tienen en España es la gran dificultad para extender su necesaria indicación entre los pacientes. Otro de los fármacos necesarios que cuenta con una evidencia contrastada es la rifapentina utilizada en varios países fuera de Europa para la TB pansensible desde hace años. Rifapentina es una rifamicina con un mayor tiempo de vida medio en sangre que ha demostrado ser eficaz, segura y bien tolerada tanto para el tratamiento de la TB como para la infección tuberculosa latente (ITL). Además de ser una buena alternativa a rifampicina, sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, le confieren la capacidad de poder acortar el tratamiento de la ITL desde los 6-9 meses a los 3 con tan sólo 12 dosis^{3,4} de una forma más coste-efectiva e incluso reducirlo hasta las 4 semanas en población VIH^{5,6}. Más aún, muchos de los pacientes incluidos en estos estudios pertenecen a diferentes hospitales del área de Barcelona (Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona, Site 31) que han formado parte activa de los ensayos como parte del *Trials Consortium* (TBTC) de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) como único

Correspondencia: Joan Pau Millet
E-mail: juampablomillet@gmail.com

centro europeo^{4,7}. Es de destacar que a la espera de los resultados del Estudio 31 del TBTC/CDC, a altas dosis y en combinación con moxifloxacin, rifapentina podría ser el primer fármaco que lograra disminuir el tiempo de tratamiento de la TB pansensible de 6 a 4 meses, lo que representaría un inmenso avance para mejorar el control de la pandemia a nivel global⁸.

A pesar de lo comentado y de la sólida evidencia científica de la que se dispone hasta la fecha, no se entiende como todavía no está aprobado el uso de rifapentina por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Sobre todo, teniendo en cuenta que el ensayo clínico que demostró su efectividad y seguridad en ITL fue publicado en 2011 y promovido en EUA por los CDC⁹ y la OMS posteriormente en todo el mundo¹⁰. De momento en Europa tanto el fármaco como la pauta no están disponibles aún para pacientes y seguimos esperando a que Sanofi-Pasteur impulse definitivamente su aprobación y comercialización. Puesto que, además, se podría disponer de dosis fijas medicamentosas, su disponibilidad podrá disminuir el número de comprimidos diarios que toma el paciente influyendo así favorablemente en la adherencia.

Sin lugar a dudas, el hecho de que no sea visto como un gran activo comercial por la industria farmacéutica junto a una errónea percepción de no necesidad hace que al parecer no haya prisa para su aceptación y comercialización. Por ello es fundamental que tanto organizaciones científicas y sociedades como el personal sanitario, proveedores de salud o los mismos pacientes aunemos esfuerzos para poner este fármaco en la prioridad política y administrativa de los organismos europeos y que llegue pronto a nuestros pacientes. Necesitamos aunar esfuerzos lo más pronto posible para poder afrontar y alcanzar de forma realista los objetivos de control y eliminación de la TB impulsados por la OMS.

Bibliografía

1. The End TB Strategy. World Health Organization, 2015. Disponible en: https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1
2. Global tuberculosis report. World Health Organization, 2019. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
3. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al.; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.
4. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA, et al.; TB Trials Consortium i Adhere Study Team. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):689-97.
5. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al.; BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1001-11.
6. Saunders MJ, Evans CA. Ending Tuberculosis through Prevention. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1073-4.
7. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. TB Trials Consortium, the AIDS Clinical Trials Group for the PREVENT TB Trial (TBTC Study 26ACTG 5259). Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607-15.
8. TBTC Study 31: Rifapentine-containing Tuberculosis Treatment Shortening Regimens (S31/A5349). Clinicaltrials.gov. U.S. National Library of Medicine. NIH. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410772>
9. Borisov AS, Morris SB, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, Woodruff RY, et al. Update of Recommendations for Use of Once Weekly Isoniazid Rifapentine Regimen to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *MMWR*. 2018;67(25):723-72.
10. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for, programmatic management. World Health Organization, 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>