

En 2009, el año del centenario de la descubierta de la enfermedad de Chagas, DNDi y sus diversos socios pusieron en marcha la Plataforma de Investigación Clínica en la Enfermedad de Chagas. El objetivo principal es ofrecer nuevos medicamentos para el tratamiento de la infección por T. cruzi, con base en la creencia de que una red, flexible y orientada a las necesidades de salud, pueda apoyar concretamente los desafíos de Investigación y Desarrollo (I + D).

El año 2011 refleia un nuevo escenario para el desarrollo de nuevos fármacos para Chagas, con el inicio de varios estudios clínicos en América Latina y España, se señalan caminos posibles para una nueva perspectiva de esperanza, en los próximos años, a miles de personas que viven con la enfermedad. Es importante que la plataforma se adapte a los retos del presente y proporcione herramientas para supervisar la aplicación de estos estudios y análisis sobre el desarrollo en la investigación clínica, actuando como un espacio de discusión e intercambio de experiencias. Por esta razón, el primer boletín de la Plataforma tiene como objetivo presentar el estado actual de los principales estudios, y por lo tanto, contribuir a la consolidación de esta red. El debate sobre la innovación para las enfermedades olvidadas no se limita a una discusión puramente técnica, pero también incluye una serie de desafíos que afectan el acceso de las nuevas tecnologías. Barreras de acceso pueden expresarse en el costo, en los aspectos regulatorios, y en su transferencia e implementación.

Así, el año 2011 es también una oportunidad para que todos los involucrados en el desarrollo de fármacos para la enfermedad de Chagas, en conjunto puedan buscar soluciones para que estas tecnologías sean accesibles a las personas que las necesitan. ¡Feliz lectura!

## INFORMATIVO

PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ENFERMEDAD DE CHAGAS PLATAFORMA DE PESOUISA CLÍNICA EM DOENCA DE CHAGAS

RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011

### PORTAFOLIO CHAGAS Clínico Disponible Azoles/E1224 (Eisai) & Biomarcadores Benznidazol Pediátrico **LAFEPE** Posaconazol (2) BENZNIDAZOL (ICS España) (Merck) **LAFEPE Estudio BENEFIT** Canadian Institutes of Health Research **NIFURTIMOX** Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Bayer Population Health Research Institute Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto/USP, WHO/TDR Estudio TRAENA Instituto Nacional de Parasitologia Dr. Mario Fatala Chabén

#### **SUMARIO**

Antecedentes de la Plataforma y TPP pg. 2	Posaconazol y BENEFIT pg. 8
Pacientes crean Federación Internacional pg. 3	Innovación y Acceso Artículo de Michelle Childs pg. 9
E1224: estudio se inicia en Bolivia pg. 4	Red NHEPACHA Artículo de Joaquim Gascon pg. 10
PCR: estudio en asociación con MSF pg. 5	Nuevo Escenario de Estudios Clínicos Artículo de Sergio Sosa-Estani pg. 11
Benznidazol pediátrico pg. 6	Glosario pg. 12

# PERFIL DEL PRODUCTO OBJETIVO PARA EL MAL DE CHAGAS

- Nuevo tratamiento para adultos y niños para las fases aguda y crónica.
  - La prioridad es una formulación pediátrica
  - Útil frente a las especies de parásitos de todas las regiones
- Perfil de mejor seguridad que la de los medicamentos existentes y que, idealmente, requiera poco o ningún monitoreo clínico y laboratorial
- Perfil de eficacia igual o mejor que el de los medicamentos existentes
- Facilidad de uso
  - Idealmente menor que 30 días
  - De uso oral, preferentemente una vez/día
  - Idealmente sin necesidad de internar a los pacientes
- Económicamente accesible
- **Estable en climas tropicales**

## DNDi AMÉRICA LATINA Drugs for Neglected Diseases initiative Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

Publicado por la *iniciativa* Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

> Rua Santa Heloisa, 5 Rio de Janeiro - RJ, Brasil. 22460-080 Tel: +55 21 2215-2941 www.dndi.org.br

> > 15 Chemin Louis-Dunant 1202 Geneva Switzerland Tel: +41 22 906 9230 Fax: +41 22 906 9231 www.dndi.org

Consejo Editorial: Isabela Ribeiro e Gabriela Costa Chaves Editor: Flavio Guilherme Pontes Editora Asistente: Carolina Frossard Desiñador: Marilu Cerqueira Desiñador Asistente: Mariana Lobo Diagramación: Vento Sul Design Impressión: www.stamppa.com.br Créditos de las Fotos: DNDi

## Antecedentes de la Plataforma de Investigación Clínica sobre Enfermedad de Chagas

En 2005, DND*i* organizó el primer encuentro de especialistas para discutir las necesidades específicas del tratamiento de la enfermedad de Chagas. Este fue el embrión que dio lugar a la creación de la Plataforma de Investigación Clínica sobre la Enfermedad de Chagas.

El primer encuentro estuvo dedicado a discusiones sobre el desarrollo de la formulación pediátrica del benznidazol que se hará disponible en 2011 (pg. 6). Los otros dos encuentros de 2006 se centraron en el desarrollo de un Perfil del Producto Objetivo para la Enfermedad de Chagas (TPP, según las siglas en inglés para *Target Product Profile*) tanto para la fase aguda de la enfermedad como para la crónica, y en la definición de una estrategia de desarrollo clínico que incluye la selección de medidas de efecto e identificación de posibles centros de investigación e investigadores.

En 2009, año del centenario del descubrimiento de la enfermedad de Chagas, DND*i* consideró que se trataba del momento oportuno para fortalecer la red y lanzar la Plataforma durante la 25ª Reunión de Investigación Aplicada sobre la Enfermedad de Chagas en Uberaba, Brasil (foto).

Aunque existan otras redes ya consolidadas que se ocupan de la enfermedad de Chagas, ninguna de ellas se centra en los desafíos de la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos para dicha enfermedad. Este es el principal propósito de la Plataforma.

Durante los últimos 5 años, el TPP fue actualizado algunas veces hasta llegar a la versión actual (ver recuadro) – validada en la reunión celebrada en Buenos Aires, Argentina en 2010.

La Plataforma también organizó cursos de capacitación y estandarización de metodologías para evaluar la eficacia de los medicamentos usados en el tratamiento.

En el año 2011, varios estudios clínicos fueron iniciados lo que generó una serie de desafíos no solo técnicos y operativos, sino también en todo lo relacionado al acceso a dichas tecnologías por parte de las poblaciones que las necesitan. En este sentido, la búsqueda colectiva de soluciones es una pieza fundamental en este proceso. Dentro de ese espíritu, DND*i* decidió investir en el proceso de consolidación de la Plataforma, con la finalidad de lograr una mayor integración e intercambio entre sus miembros.





# PACIENTES DE CHAGAS CREAN FEDERACIÓN INTERNACIONAL PARA LUCHAR POR DERECHOS



Manuel Gutiérrez

Asociaciones de pacientes de la enfermedad de Chagas de diferentes países se reunieron en octubre de 2010 en Recife, Brasil, para crear la Federación Internacional de Personas Afectadas por la Enfermedad de Chagas (Findechagas). Esto constituye un hito en la lucha

contra la enfermedad, en la medida en que reúne las voces de los pacientes con las de los científicos para lograr que tanto el sector público como el privado realicen más inversiones en la I+D de herramientas de diagnóstico y tratamiento para Chagas. La Federación está constituida legalmente, reúne pacientes de países como Argentina, Brasil, Bolivia, Venezuela, Colombia, España y Australia (foto), y espera ampliar la lucha por los derechos de los que sufren de este mal. El boliviano Manuel Gutiérrez, presidente de Findechagas, nos relata su experiencia y habla de los motivos que dieron origen a esta movilización.

## — ¿Cómo y cuándo descubrió que había contraído la enfermedad de Chagas?

- Fue hace 4 años, a raíz del nacimiento de mi segundo hijo al que le diagnosticaron la enfermedad. Rápidamente todos en la familia nos hicimos los análisis pertinentes y dieron positivo.
- ¿Cómo fue su primer contacto con las asociaciones de pacientes de Chagas?

- Fue a través de Fedebol (Federación de Entidades Bolivianas en Cataluña, España) y Asapecha (Asociación de Amigos de las Personas con Enfermedad de Chagas, de la que soy miembro). Esta es la parte de Fedebol que promueve movilizaciones relacionadas con la enfermedad de Chagas en la cominidad boliviana en España.
- ¿Qué motivó la creación de la Federación? ¿Cómo se produjo la adhesión de las diferentes asociaciones?
- El motivo fue la necesidad de unificar las asociaciones para que se organizaran en una única entidad representativa e internacional.
- ¿Cuáles son los objetivos principales de la nueva entidad?
- Luchar contra la enfermedad de Chagas mediante la búsqueda de apoyo internacional que pueda favorecer a todas las personas que tengan esta enfermedad. Lo importante es que estamos dejando de ser invisibles y empezando a ser portavoces directos de la enfermedad de Chagas.
- ¿Cuáles son las principales demandas de los pacientes?
- El tratamiento, el monitoreo de la enfermedad y nuevos y más eficaces medicamentos, en especial para los pacientes ya infectados que se encuentran en la fase crónica de la enfermedad. Además, queremos incentivar a las personas, sobre todo a las mujeres embarazadas, a que les hagan el test de Chagas a los bebés recién nacidos.

# E1224: UN CANDIDATO PROMETEDOR PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

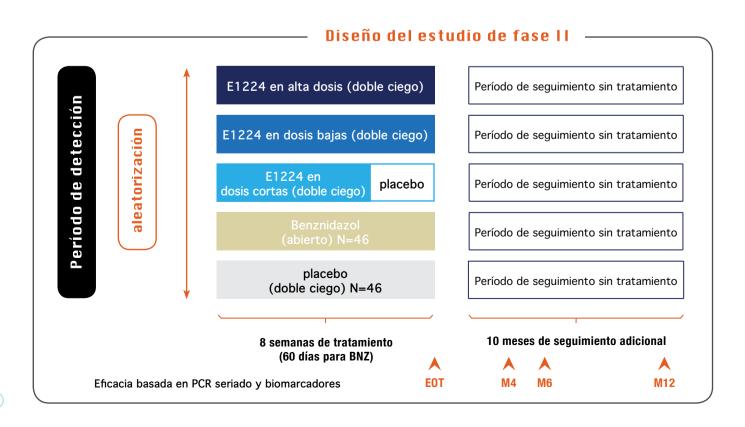
os dos únicos medicamentos contra Chagas registrados — benznidazol y nifurtimox — son conocidos por sus limitaciones, sobre todo cuando se los utiliza para tratar la fase crónica de la enfermedad en adultos. Como una alternativa a ellos, surgen los derivados triazólicos: antifúngicos capaces de inhibir, en el *T. cruzi*, la biosíntesis del ergosterol — componente esencial para el crecimiento y la supervivencia del parásito. Varios estudios ya confirmaron el potencial específico del ravuconazol, un antifúngico que demostró tener una importante actividad *in vitro* e *in vivo*.

En asociación con el laboratorio farmacéutico japonés Eisai, DND*i* está trabajando en el desarrollo clínico del E1224, un prometedor profármaco del ravuconazol y el primer compuesto nuevo que ha surgido en los últimos 40 años para la enfermedad de Chagas. Con la finalidad de evaluar la seguridad y la eficacia en individuos en fase crónica e indeterminada de la enfermedad, DND*i* realiza un estudio clínico de fase II en centros de Cochabamba y Tarija, en Bolivia. Este país fue elegido para el estudio debido a la alta prevalencia de la enfermedad y a la existencia de la *Plataforma de Asistencia Integral a los Pacientes con Enfermedad de Chagas* – socia de DND*i* en este ensayo clínico, y fruto de una colaboración entre la Universidad Mayor de San Simón, en Cochabamba, y el Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB).



El E1224 fue sometido a estudios de toxicología y de seguridad farmacológica, además de haber sido ya sometido a cinco estudios clínicos de fase I. Con un perfil de seguridad satisfactorio y farmacocinética favorable, el compuesto azólico es considerado un candidato prioritario para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

El estudio tuvo inicio en 2011 y su finalización debe ocurrir en diciembre de 2012.



### OPTIMIZACIÓN DE LA TÉCNICA DE *PCR* PARA EVALUAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE CHAGAS

n la ausencia de una prueba de cura, muchos son los desafíos para el desarrollo de fármacos para Chagas. Una prueba como esta es el parámetro clave para comparar la respuesta terapéutica entre las opciones de tratamiento en investigación. Por esta razón, debemos ser creativos y continuar la búsqueda de alternativas que permitan aportar respuestas sobre los efectos de los medicamentos en el control de infecciones. La estandarización de métodos y herramientas es un punto de partida y un camino que permite comparar los estudios realizados en diferentes partes del mundo.

Por esta razón, Médicos Sin Fronteras (MSF), la iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DND*i*) y la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba, Bolivia, han unido esfuerzos para realizar el estudio llamado "Optimización del

procedimiento de toma de muestras para técnica de PCR para evaluar la respuesta parasitológica en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica tratados con benznidazol en Aiquile, Bolivia" (o Estudio PCR).

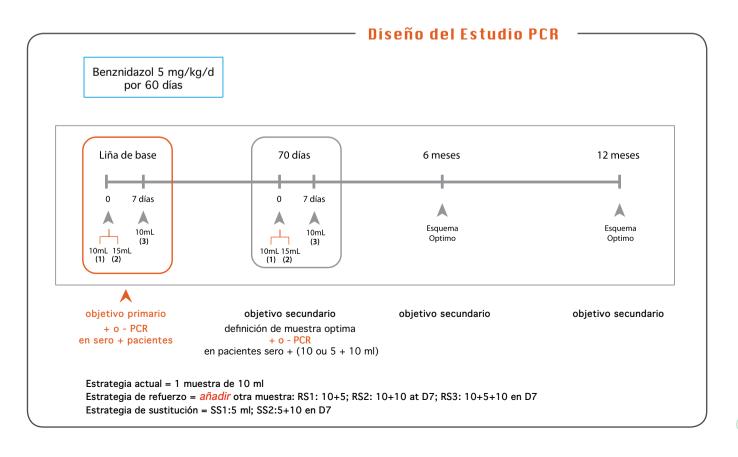
Tras una amplia consulta con expertos, se llegó al consenso de que la PCR es la técnica seleccionada para la medida del resultado primario (variable principal de detección de fallas terapéuticos) en los estudios clínicos. Desde el punto de vista de su factibilidad de uso, se sabe que es una técnica que necesita de complementación de su evaluación y calificación para uso.

En este sentido, es importante mejorar la sensibilidad de la técnica a través de los procedimientos de toma de muestras, y mejorar la logística y la viabilidad de la aplicación.

El propósito del estudio es estimar la variación de sensibilidad a partir de

varias estrategias de toma de muestras para PCR para detectar la forma crónica de la enfermedad de Chagas y también en la evaluación post-tratamiento de detección precoz del fallo terapéutico a los 6 y 12 meses, en comparación con el estándar comúnmente utilizado – una sola muestra de 10 ml (ver diseño abajo).

El protocolo del estudio fue aprobado por dos comités de ética (MSF y CEADES – Colectivo de Estudios Aplicados al Desarrollo Social de Bolivia) y contó con la aprobación del Programa Nacional para el Control de la Enfermedad de Chagas en Bolivia. Los primeros pacientes comenzaron a ser reclutados en Aiquile, Bolivia, en abril de este año, y se espera completar el estudio en 2012 con respuestas que contribuyan al desarrollo de nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas.



### DNDi y LAFEPE LANZAN LA PRESENTACIÓN PEDIÁTRICA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

a enfermedad de Chagas afecta a más de 10 millones de personas en todo el mundo, de las cuales una gran parte está constituida por niños. En los países donde la transmisión vectorial es una de las principales vías de infección por *Trypanosoma cruzi*, los niños son las principales víctimas. A pesar de que solo existen dos medicamentos para tratar esta infección, siendo que uno de ellos es el benznidazol, existen evidencias que demuestran que el tratamiento en niños puede resultar en la cura parasitológica del 60 a 85% de los casos agudos y de más del 90% de los casos de infección congénita de bebés tratados en su primer año de vida¹.

Desarrollado hace 40 años, el benznidazol está disponible solo en comprimidos de 100 mg para pacientes adultos. Actualmente para poder utilizarlo en tratamiento infantil es necesario macerarlo y diluirlo, o fraccionarlo en pequeños y poco precisos fragmentos.

Con el fin de satisfacer esta carencia, la iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DND*i*) y el Laboratorio Farmacéutico de Pernambuco (LAFEPE) se unieron en 2008 para desarrollar la

primera formulación pediátrica del benznidazol. El medicamento, cuyo lanzamiento está previsto para fines de 2011, está en su etapa final de producción industrial. El producto que está destinado a pacientes de hasta 2 años y que pesen hasta 20 kilos, tendrá 12,5 mg y será vendido a precio de costo a los países que lo necesiten. Ya se ha solicitado su registro sanitario a la Agencia de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA).

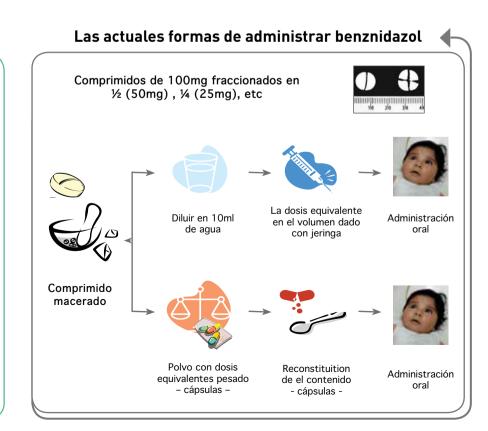


1 Bern C, Montgomery S et al, 'Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review', Jama, Nov 14, 2007 – Vol 298, No 18



#### Cecilia Centurión

"Esperamos que esta medicación pueda satisfacer la demanda de los profesionales de salud, cada vez más concientes de los beneficios que produce a largo plazo tratar a menores de 14 años con una formulación que se ajusta a cada grupo de edad. Es necesario que la formulación deje de ser un pretexto para no indicar el tratamiento", comenta Cecilia Centurión, de Chagas Disease Alliance - red de personas afectadas directa o indirectamente por la enfermedad de Chagas y que desarrolla sus actividades en Argentina, y México.



#### **ACCESO**

## Dos herramientas para ampliar el acceso del benznidazol

Os herramientas para facilitar y ofrecer más sustentabilidad al acceso del benznidazol (adulto y pediátrico) a las poblaciones afectadas por la enfermedad de Chagas. La **Guía de Compras** será un paso-a-paso virtual para orientar compradores actuales y futuros del benznidazol en la adquisición de este medicamento fabricado por un único productor. La guía será actualizada siempre que sea necesario. **Entre en** www.guiadecomprasbenznidazol.org

Ca otra herramienta es la Estimación de Demanda del Benznidazol, resultado de una colaboración entre la OPS, MSF y DNDi para colaborar con LAFEPE en la definición de la cantidad estimada a ser demandada, y así, contribuir para una mejor planificación de



la producción tanto del principio activo como del producto final. Directores de programas nacionales y otros funcionarios públicos están siendo capacitados en el uso de la herramienta en las reuniones de las iniciativas de Chagas organizadas por la OPS, para que puedan establecer sus demandas de productos, contribuyendo así para lograr una estrategia exitosa y racional de planificación del tratamiento en cada país.

## Estudio de farmacocinética poblacional en la Argentina



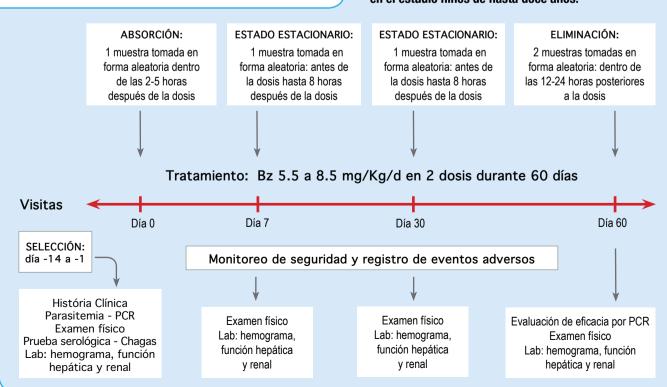
Con la finalidad de obtener datos sobre la farmacocinética poblacional de niños tratados con benznidazol (adulto y pediátrico), se realiza un estudio de fase IV en centros de investigación en Buenos Aires y en áreas endémicas del norte de Argentina, como Jujuy, Salta y Santiago del Estero. Se estima que de 1,5 a 2 millones de

POP PK

argentinos ya han contraído la enfermedad.

"Desde 1970 no se han obtenido informaciones de farmacocinética del benznidazol y nunca se realizó un estudio de este tipo con niños", señala el médico argentino Jaime Altcheh, investigador principal del estudio e integrante de la División de Parasitología del Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez, en Buenos Aires. Según el, los resultados obtenidos contribuirán al conocimiento sobre los medicamentos existentes contra la enfermedad de Chagas.

En mayo de 2011 se inicio el estudio para el cual se reclutarán 80 pacientes. El grupo incluirá casos congénitos, niños que se encuentran al comienzo de la fase crónica indeterminada y casos agudos causados por transmisión vectorial. Participarán en el estudio niños de hasta doce años.



#### **POSACONAZOL**

Dos nuevos estudios clínicos de Fase II destinados a evaluar la eficacia del antifúngico oral posaconazol se están llevando a cabo para el tratamiento de pacientes que tienen la forma crónica de la enfermedad de Chagas: STOP Chagas, financiado por la empresa Merck; y el CHAGA-SAZOL, liderado por el Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute en Barcelona.

El STOP Chagas, de Merck, es un estudio de prueba de concepto, aleatorizado, controlado con placebo, que utiliza el posaconazol en suspensión oral (400 mg dos veces al día) durante 60 días, tanto como monoterapia como administrado concomitantemente con el benznidazol. La monoterapia con el benznidazol será utilizada como un brazo de control. El estudio tiene como objetivo reclutar a 160 adultos (hombres y mujeres mayores de 18 años) con la forma crónica indeterminada de la enfermedad de Chagas en varios centros de investigación en América del Sur, y con seguimiento de hasta 360 días. STOP Chagas utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para evaluar los niveles de *T. cruzi* en la sangre como el criterio principal de evaluación de la respuesta al tratamiento.

La seguridad será monitoreada periódicamente de forma externa e independiente por el *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB), que hará recomendaciones cuando sea necesario. Los resultados del estudio son previstos para 2012. En su comunicado de prensa, Merck dijo que "trabajará con sus asociados para facilitar el acceso del posaconazol en el caso de que sus estudios demuestren beneficios en el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica."

El estudio CHAGASAZOL del Hospital Universitario Vall d'Hebron Research Institute de Barcelona, España, es un estudio de fase II, aleatorizado, y abierto, para probar la eficacia del posaconazol en el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas crónica. El estudio comenzó en agosto de 2010 y cuenta con tres brazos: posaconazol en dosis bajas, posaconazol en dosis alta, y el brazo de control con el benznidazol.

El estudio tiene como medida de efecto primario verificar la cura parasitológica medida por PCR en tiempo real de 12 meses después de iniciar el tratamiento, y PCR negativa al final del tratamiento. El objetivo secundario es evaluar el control de los parásitos de forma sostenida, y evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ambos fármacos en el estudio después de dos meses del inicio del tratamiento. Los resultados preliminares están previstos para diciembre de 2011.

El posaconazol está aprobado y comercializado en muchos países (incluyendo Brasil) como NOXAFIL ® suspensión oral.

#### **BENEFIT**

BENEFIT (sigla en inglés para el *BENznidazol Evaluation For Interruption of Tripanossomiases*) es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que tiene como objetivo reclutar a 3.000 pacientes en Latinoamérica con miocardiopatía chagásica.

El diseño del estudio incluye la asignación al azar de pacientes para recibir el benznidazol (5mg/kg al día) o placebo, durante 60 días. Los pacientes son seguidos por un período de hasta cinco años y el estudio tiene 90% de probabilidad de identificar la reducción del riesgo relativo en 25% de los mismos.

El proyecto BENEFIT incluye dos sub-estudios para evaluar los efectos del benznidazol en la eliminación del parásito y el impacto del tratamiento etiológico en la función ventricular izquierda. Este es el mayor ensayo clínico ya realizado para la enfermedad de Chagas, y debe aclarar el papel del tratamiento tripanocida para prevenir la progresión y la muerte por enfermedades del corazón causadas por la enfermedad de Chagas.

El reclutamiento se inició en 2004 en centros de investigación en Brasil, Argentina y Colombia. En total, el 96% de los pacientes recibieron más del 75% del tratamiento indicado durante 60 días. La tasa acumulada de interrupción del tratamiento es de 14,5%, siendo que el 6,6% de estos pacientes han reanudado el curso de la medicación.

El estudio es financiado por el Canadian Institutes of Health Research y cuenta con el apoyo del Hospital Dante Pazzanese (São Paulo / Brasil), Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Brasil), la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de la Salud y Fundación Bunge y Born (Argentina). A continuación se presenta un resumen de las medidas del efecto primario del estudio.

MEDIDAS DE EFECTO PRIMARIO La primera aparición de cualquiera de los siguientes efectos clínicamente significativos: muerte, paro cardiaco, la necesidad de desfibrilación y cardioversión, taquicardia ventricular sostenida documentada que requiere cardioversión, el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva sintomática, marcapasos o accidente cerebrovascular, implantación de un desfibrilador cardiaco, o cualquier evento tromboembólico en pacientes sin un episodio tromboembólico previo.

### INNOVACIÓN, ACCESO Y DESAFÍOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

por Michelle Childs \*



En los últimos 11 años, la organización Médicos Sin Fronteras (MSF) ha implementado proyectos de tratamiento de la enfermedad

de Chagas en diversos países de América Latina. En el año 2009, cuando se cumplieron cien años desde el descubrimiento de la enfermedad, MSF lanzó la campaña mundial "Es hora de romper el silencio" <sup>1</sup>. La esencia de esta campaña consistía en luchar por el acceso al tratamiento y a las herramientas para el diagnóstico de la enfermedad – un aspecto crítico de la respuesta a la enfermedad de Chagas.

MSF ha podido diagnosticar y tratar la enfermedad de Chagas utilizando las tecnologías existentes2, pero somos conscientes de que lamentablemente existen limitaciones. El desarrollo de una prueba de cura, de mejores exámenes para llegar a un diagnóstico más rápido, y de mejores tratamientos resulta fundamental para perfeccionar el resultado. Esta brecha en el panorama de la innovación con respecto a la enfermedad de Chagas es el resultado directo del desequilibrio en el financiamento en la investigación y el desarrollo (I+D). La forma en que las empresas financian I+D es aplicando altos precios a los productos ya desarrollados. En consecuencia, el actual sistema de innovación médica no sólo conduce a productos caros, y por lo tanto inaccesibles, sino

que también se concentra principalmente en las áreas de mayor retorno financiero, en lugar de hacerlo en las de mayor necesidad médica.

La adopción, por parte de los Estados Miembro de la OMS de la Estrategia Global y Plan de Acción para la Salud Pública, la Innovación y la Propiedad Intelectual (EGPA), en mayo de 2008, marcó un amplio reconocimiento de la necesidad de nuevos enfoques para encarar las urgentes necesidades médicas en relación a enfermedades que afectan predominantemente a quienes habitan los países en desarrollo. A partir de este punto, existe ahora la urgente necesidad de explorar mecanismos alternativos para financiar la investigación y el desarrollo a fin de acelerar los avances científicos relacionados a tecnologías esenciales para la salud y que desvinculen los costos de la investigación y el desarrollo de los precios de los productos.

Como parte de la implementación de la EGPA, se constituyó un grupo de expertos bajo el Grupo de Trabajo Consultivo de Expertos (GTCE) a fin de explorar la financiación y coordinación de la investigación y el desarrollo, y presentar un informe ante la Asamblea Mundial de la Salud en el 2012. Se trata de una oportunidad clave para analizar las propuestas presentadas por los Estados Miembro de la OMS, y otros, que incluyan sugerencias de nuevas formas de financiar la innovación sobre la enfermedad de Chagas. Al evaluar estas propuestas, deben considerarse como prioritarios dos temas: si responden a una necesidad médica determinada, y si facilitan o permiten el acceso sustentable a la innovación resultante.

La investigación en sí no garantiza el acceso a los medicamentos, a los diagnósticos, y a las vacunas para la gente más pobre. La dura realidad nos muestra que aún contando con la investigación, el acceso a los frutos de la innovación está lejos de estar asegurado, ya que dicho acceso depende de precios accesibles y políticas de registro de los medicamentos. Aunque existan las herramientas apropiadas, MSF con frecuencia tiene que luchar para ganar acceso a ellas – con consecuencias devastadoras.

Resulta vital que cuando el GTCE evalúe las propuestas para el financiamiento de la I+D, se ocupe de examinar con mucho cuidado cómo se va a lograr acceder a los productos resultantes. Las nuevas formas de financiar la I+D esencial para la salud de una manera sustentable significa que los costos relacionados a la inovación deben ser separados o desvinculados del precio final de los productos. Las propuestas deben ser analisadas teniendo en consideración su capacidad de innovar como de asegurar acceso sustentable a los productos resultantes.

MSF cree que sólo encarando estos desafíos sistémicos podremos hallar una solución sustentable para la actual falta de acceso rapido y a bajo costo a los productos, o para el desequilibrio que existe en la innovación médica que actualmente se concentra en las necesidades del mercado y no en las necesidades de salud.

El actual impulso internacional hacia la innovación relacionado a las enfermedades olvidadas ofrece una oportunidad para dar enfoque a las necesidades tecnológicas desatendidas, a fin de mejorar la detección y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se trata de una oportunidad que no podemos perder.

<sup>1</sup> Más detalles acerca de la campaña "Romper el Silencio" en - http://www.chagas-break-the-silence.com/

<sup>2</sup> Yun et al. Feasibility, Drug Safety, and Effectiveness of Etiological Treatment Programs for Chagas Disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-Year Experience of Médecins Sans Frontières. PLoS Neglected Tropical Diseases, v.3, n.7, Julio 2009.

<sup>\*</sup>Directora de Advocacy de la Campaña de MSF para el Acceso a los Medicamentos Esenciales

# RED NHEPACHA Y LA PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

por Joaquim Gascon\*



iversas circunstancias nos recuerdan que la enfermedad de Chagas es una de las grandes enfermedades olvidadas. Entre estas circunstancias se encuentran: equívocos hasta fechas recientes, sobre la causa última de las complicaciones crónicas de la enfermedad, problemas de accesibilidad a los dos únicos fármacos que existen en el mercado, lentitud para desarrollar ensavos clínicos con nuevos medicamentos.

Solo los programas de control vectorial organizados en los países donde la enfermedad es endémica, nos recordaban su existencia. Más recientemente el esfuerzo de algunos grupos de investigación y de iniciativas como el estudio BENEFIT (ver pg 8) han colaborado en despertar un mayor interés hacia esta enfermedad.

Durante años, la teoría de que la enfermedad de Chagas era de origen autoinmune, frenó la investigación básica y la posibilidad de dar respuesta a la necesidad de encontrar mejores medicamentos antiparasitarios. Actualmente, y una vez reconocido que la persistencia del parásito en los tejidos afectados se encuentra en la raíz de los eventos fisiopatológicos y clínicos que sufren las personas afectadas, nos encontramos con otras barreras importantes. Una de ellas es la falta de marca-

dores de cura de la enfermedad. Desto dificulta tanto el seguimiento clínico de los pacientes como los ensayos clínicos con nuevos medicamentos.

La red iberoamericana NHEPACHA (Nuevas HErramientas para el diagnós-

tico y evaluación de PAcientes con enfermedad de CHAgas) se ha organizado en torno a la necesidad de incentivar y compartir la investigación sobre marcadores de cura o progresión de la enfermedad, accesibilidad a los fármacos y necesidad de promover ensayos clínicos con nuevos medicamentos. Esta red también tiene objetivo de promover el intercambio de conocimiento científico y preparar estudios operacionales y ensayos clínicos multicéntricos con las nuevas herramientas diseñadas.

La red NHEPACHA nace en un momento en que es posible y necesario que la investigación sobre Chagas encuentre un lugar privilegiado en la agenda internacional. Por esta razón, ella también se incluye en la Plataforma de Estudios Clínicos para la Enfermedad de Chagas, y, desde la acción conjunta de los grupos que la constituyen, queremos contribuir a este esfuerzo. •

#### Grupos que integran la red NHEPACHA

- Belkisyole Alarcón de Noya y Oscar Noya. IMT-UCV (Instituto Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela), Venezuela.
- ▶ Tania Araujo-Jorge. FIOCRUZ-IOC. (Fundación Oswaldo Cruz- Instituto Oswaldo Cruz), Brasil.
- Joaquim Gascon. CRESIB (Centre Recerca en Salut Internacional de Barcelona Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona), España.
- ▶ Mario Grijalva. CIEI-PUCE (Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador), Ecuador.
- ▶ Felipe Guhl. UA-CIMPAT (Universidad de los Andes), Colombia.
- Manuel C. Lopez. IPBLN-CSIC. (Instituto Lopez-Neyra, Granada), España.
- Janine Ramsey. CRISP- INS (Centro Regional de Investigación en salud Pública, Instituto Nacional de Salud Pública. Chiapas), México.
- ▶ Isabela Ribeiro. DNDi (iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas).
- Alejandro Schijman. INGEBI (Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular), Argentina
- ▶ Sergio Sosa-Estani. CENDIE, (Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemoepidemias), Argentina
- ▶ Faustino Torrico. UMSS. (Universidad Mayor de San Simón), Bolivia
- ▶ Rodolfo Viotti. HIGAEP. (Hospital Eva Perón), Argentina

<sup>\*</sup> Coordinador de la Red NHEPACHA

## NUEVO ESCENARIO DE ESTUDIOS CLINICOS Y PERSPECTIVAS PARA LOS PRÓXIMOS AÑOS

por Sergio Sosa-Estani\*



Luego que las acciones de interrupción de la transmisión del *T.cruzi* han alcanzado niveles adecuados de desarrollo y implementación, la atención de la salud debe alcanzar niveles que logre el acceso a los tratamientos, evitar la progresión de la enfermedad y ofrecer una adecuada calidad de vida. Dos dimensiones de acciones

son necesarias: implementar con calidad las herramientas y procedimientos con conocida eficiencia, y buscar mejorar las herramientas disponibles (métodos de diagnóstico, monitoreo de respuesta terapéutica y tratamientos) que modifiquen los niveles de oportunidad y seguridad.

Tres grandes momentos históricos han transcurrido en la búsqueda de mejores soluciones para lograr la cura.

En los años 60-70, cuando ocurrió el desarrollo de las únicas drogas disponibles en la actualidad, trabajando en red, pero con necesidad de tiempos prolongados de seguimiento por las herramientas y criterios existentes en la época.

Los años 80 fue la época en que se abandonó del tratamiento indicado en la fase crónica y se suspendieron la realización de ensayos clínicos debido a la preponderancia del concepto que el tratamiento etiológico no sería útil en esta fase. Se consideraba que la evolución de la patología era casi exclusivamente determinada por fenómenos de autominmunidad, base fisiopatogénica. Algunos grupos persistieron con el concepto que el tratamiento etiológico en la fase crónica tendría efectos beneficiosos, y realizaron estudio observacionales. Estudios que también necesitaron tiempo prolongado de seguimiento para obtener valiosos resultados aunque limitados en la evidencia para el tratamiento en adultos.

En los años 90, se recuperó la realización de ensayos clínicos controlados que lograron evidencias de la eficacia del tratamiento en niños y adolescentes cursando fase crónica de la infección, ampliando así el criterio de indicación terapéutica. Este nuevo escenario, junto al avance de las medidas de prevención en la región, alentó el interés de buscar posibilidades de tratamiento para las personas infectadas en fase crónica.

El reconocimiento de la utilidad de tratamiento contra la infección por *T. cruzi* debe dimensionarse en el impacto que puede producir en el control de la enfermedad. El tratamiento etiológico actúa a diferentes niveles de prevención tales como: prevención secundaria, curando las infecciones agudas y crónicas antes que esta produzca daño orgánico basado en el reconocimiento reciente del rol esencial del parásito en la fisiopatogenia;

y prevención primaria, cuando se trata principalmente de niños y la transmisión por sangre (congénita, donantes y por transplantes). De esta manera el objetivo es eliminar el parásito, disminuyendo la probabilidad de desarrollar enfermedad (cardíaca, digestiva o otra), e interrumpir la cadena de transmisión.

La disponibilidad de nuevas herramientas de medición de respuesta terapéutica ha llevado que en diferentes foros se manifieste la necesidad de revisar el concepto de eficacia del tratamiento contra la infección. Esto se basa en otros casos de infecciones crónicas, que consideran respuesta terapéutica positiva la reducción de oferta antigénica (mejora), sin necesariamente llegar a la cura completa, demostrando "clearance" del agente etiológico, *T. cruzi* en este caso.

El escenario mencionado alienta a implementar estrategias de búsqueda de nuevas alternativas: evaluar nuevos esquemas con viejas drogas; viejas o nuevas drogas para otra indicación con actividad tripanocida (*in vitro* e *in vivo*); combinaciones de estas con las reconocidas drogas tripanocidas; y desarrollar nuevas drogas. Actualmente existen ejemplos de estudios clínicos para cada una de estas estrategias.

Los procesos innovadores deben estar acompañados por otros tan importantes como aquellos, tales como incrementar la práctica del tratamiento hoy indicado como mandatario (casos con infección aguda y crónica de no mas de 15-20 años de evolución), así como la actualización con los organismos de regulación de nuevos criterios de eficacia a la respuesta terapéutica. Ambas facilitarán la incorporación de nuevas herramientas en proceso de investigación y otros que puedan surgir en el futuro próximo.

Actualmente algunos foros destacan la necesidad de atender un conjunto de enfermedades definidas como desatendidas, siendo algunas de ellas categorizadas como eliminables. Tal es el caso de la enfermedad de Chagas que esta recuperando el interés y se encuentra presente en las agendas de diferentes instancias institucionales, aunque este interés debe ser incrementado y ser sostenible.

A la vez que las acciones de control van reduciendo la ocurrencia de nuevos casos, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno será la herramienta esencial para la eliminación de la enfermedad de Chagas como problema de salud pública, reduciendo el impacto personal, social y económico en la comunidad, y los sistemas de salud, logrando el bienestar de las personas tratadas y la comunidad que lo rodea.

<sup>\*</sup> Director del Instituto Nacional de Parasitologia Dr. Mario Fatala Chabén, Argentina y Coordinador de la Plataforma

### Glosario

*Objetivo primario:* El resultado medido al final del estudio para verificarla eficacia del tratamiento (por ejemplo, número de muertes, o la diferencia en el número de sobrevivientes entre los grupos de control y o del tratamiento). El objetivo primario se establece siempre antes del inicio del estudio.

Estudios preclínicos: implica tanto la caracterización biológica como química de un compuesto. Pueden ser realizados *in vitro*, en modelos animales, tejidos aislados o en células y define la farmacología, toxicología, metabolismo y farmacocinética del compuesto. Estos estudios determinan si existen evidencias suficientes de seguridad adecuada y actividad potencial para justificar el riesgo de introducir el compuesto en seres humanos.

Estudio Clínico de fase I: establecen la seguridad inicial de un compuesto químico en seres humanos sanos. Los estudios de Fase I generalmente comienzan con una sola dosis del compuesto en estudio, progresando a dosis múltiplas o dosis más altas a medida que la seguridad es observada en la administración de la dosis anterior. Requiere una vigilancia constante de los sujetos de investigación. El perfil farmacocinético del compuesto en seres humanos se define en esta fase, y se obtienen otras informaciones claves, como la dosis máxima tolerada en seres humanos y un perfil preliminar del potencial de toxicidad de los compuestos en seres humanos. Esta fase también puede contener estudios de prueba de concepto para verificar que el objetivo secundario usado como marcador de eficacia en estudios preclínicos se observe también en los seres humanos.

Estudio Clínico de fase II: establecen la seguridad del uso de determinado compuesto químico en humanos. Los estudios de fase II son generalmente controlados, utilizando dosis múltiplas del compuesto estudiado para tratar de identificar la dosis adecuada para lograr el efecto terapéutico deseado, en un equilibrio aceptable entre los beneficios terapéuticos y los riesgos evidenciados por efectos adversos y otras medidas de seguridad.

Estudio Clínico de fase III: establecen la seguridad y la eficacia de un compuesto químico en humanos. Por lo general, se utiliza la dosis óptima identificada en los estudios de fase II, y son generalmente estudios grandes, multicéntricos, que reclutan centenas o millares de pacientes. Los estudios de fase III casi siempre utilizan brazos de placebo u otro compuesto activo, y los resultados son utilizados por las autoridades regulatorias para determinar si la seguridad y la eficacia de un determinado medicamento esta adecuado para uso en humanos.

Estudio Clínico de fase IV: Son investigaciones realizadas después de la comercialización del producto. Estas investigaciones son realizadas con base en las características con que el medicamento fue autorizado. Generalmente son

estudios de vigilancia post-comercialización, para establecer el valor terapéutico, la aparición de nuevas reacciones adversas y / o confirmación de la frecuencia de aparición de las ya conocidos, y las estrategias de tratamiento.

Farmacocinética: Es la rama de la farmacología que estudia la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos en los organismos vivos. Son estudios que utilizan un número limitado de voluntarios, y requieren un gran número de muestras por paciente. Estos estudios, sin embargo, contienen poca información sobre las co-variables (edad, sexo, peso, etc), proporcionan una información limitada sobre la variabilidad en la población, y tienen un poder limitado de predicción.

Farmacocinética de la población: Busca cuantificar los parámetros típicos de una población, en lugar de las de un individuo. Los modelos de farmacocinética poblacional proporcionan información acerca de los valores poblacionales de los parámetros farmacocinéticos de un fármaco, la variabilidad entre individuos (las diferencias entre diferentes individuos dentro de una población), la variabilidad intra-individual (las diferencias de un mismo individuo en diferentes ocasiones ), el efecto de las covariables (por ejemplo, género, edad, peso, etc) sobre los parámetros farmacocinéticos.

*In vitro:* es una expresión latina que designa todos los procesos biológicos que tienen lugar fuera de los sistemas vivos, en un ambiente controlado y cerrado de un laboratorio y que se hacen generalmente en vidrio.

*En vivo*: significa "que ocurre o se lleva a cabo dentro de un organismo". En la ciencia, *en vivo* se refiere a la experimentación realizada adentro o en los tejidos vivos de un organismo vivo, en oposición a un parcialmente o totalmente muerto. Los experimentos en animales y ensayos clínicos son formas de la investigación *in vivo*.

PCR: Reacción en cadena de polimerasa (en ingles Polymerase Chain Reaction - PCR) es un método para amplificar (creación de múltiplas copias) el ADN (ácido desoxirribonucleico) sin necesidad de utilizar un organismo vivo, por ejemplo, Escherichia coli (bacteria) o levaduras. La reacción PCR encuentra su principal aplicación en situaciones donde la cantidad de ADN disponible es limitada. En teoría, es posible amplificar cualquier ADN. Puede ser utilizada para la identificación de los patógenos que están presentes en las muestras. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es un método muy sensible de análisis y que se lleva a cabo con gran cuidado para evitar contaminaciones que puedan hacer fracasar o tornar un resultado como erróneo. El resultado debe ser analizado y interpretado con la ayuda de un profesional competente.