

## SINOPSIS DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

Estudio de fase 2, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego para evaluar la seguridad y la eficacia de pautas posológicas de fexinidazol oral para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica indeterminada

<b>Short Title</b>	Pautas posológicas de fexinidazole oral para el tratamiento de adultos con enfermedad de Chagas crónica indeterminada2
<b>Nombre del/de los producto(s)</b>	Fexinidazol (1H-imidazol,1-metil-2-[[4-metiltio]fenoxi] metil] 5-nitroimidazol) y placebo
<b>Grupo farmacológico</b>	Nitroimidazol
<b>Fase</b>	Fase 2 A
<b>Indicación</b>	Enfermedad de Chagas indeterminada crónica
<b>Número de protocolo</b>	DNDi-FEX-12-CH
<b>EudraCT</b>	2016-004905-15
<b>Promotor</b>	DNDi, Chemin Louis Dunant, 15, 1202 GINEBRA, Suiza Teléfono: +41 22 906 9230
<b>Investigador coordinador nacional</b>	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
<b>Aprobación del CCA</b>	<a href="#">8 de noviembre de 2016</a>
<b>Versión/fecha de la sinopsis del protocolo de ensayo clínico</b>	Versión 5.0 – 13 de marzo de 2018

*La información contenida en este documento es confidencial. Está destinada al uso por los posibles investigadores, consultores o comités éticos independientes correspondientes. Constituye la base para desarrollar el protocolo de ensayo clínico en su totalidad y para comprobar la viabilidad del ensayo en la zona geográfica o las condiciones prácticas concretas en que está previsto llevar a cabo el ensayo. Se entiende que esta información no se divulgará a terceras partes sin la autorización por escrito de DNDi, excepto si lo exige la legislación local aplicable.*

**SINOPSIS**

<b>Antecedentes y justificación del estudio</b>	<p>La enfermedad de Chagas (EC) es una enfermedad causada por <i>Trypanosoma cruzi</i> (<i>T. cruzi</i>) y es una de las enfermedades más desatendidas de todo el mundo. En Latinoamérica, la EC es endémica de 21 países y se calcula que hay 70 millones de personas con riesgo de contraer la enfermedad.</p> <p>El tratamiento actual de la EC tiene importantes limitaciones, como su duración prolongada (60 días) o los problemas de seguridad y tolerabilidad, y actualmente se reduce a dos fármacos nitroheterocíclicos: nifurtimox (NFX) y benznidazol (BZN).</p> <p>Los nitroderivados son el único grupo de compuestos que está validado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Hoechst llevó a cabo el desarrollo preclínico de fexinidazol (FEXI) como antiprotozoario de amplio espectro en los años 1970-1980, pero en aquel momento no se pasó a la fase de desarrollo clínico. La molécula fue “redescubierta” y elegida para su desarrollo por la “Drugs for Neglected Diseases initiative” (DNDi) como nuevo posible fármaco para la tripanosomiasis africana y la leishmaniosis.</p> <p>FEXI se sometió a exhaustivos estudios toxicológicos con fines de registro, incluidos estudios farmacológicos de la seguridad (respiratoria, cardiovascular y conductual general) y estudios toxicocinéticos de dosis repetidas de 4 semanas de duración en ratas y perros. Hoechst realizó estudios toxicológicos de 90 días, lo que permitió validar la administración durante 3 meses de dosis de hasta 800 mg/kg/día en ratas y de dosis de hasta 125 mg/kg/día en perros. En general, se observó que FEXI se toleraba bien, sin toxicidad específica ni otros problemas que pudieran impedir las pruebas en seres humanos. Las alteraciones mínimas o moderadas observadas en el hígado de todos los animales tratados con FEXI (mayor peso del hígado o hipertrofia de los hepatocitos centrolobulillares) se limitaban al periodo de administración y se consideraron de origen adaptativo.</p> <p>En 2010–2011, DNDi llevó a cabo varios ensayos clínicos de fase I para evaluar la seguridad y la farmacocinética de FEXI administrado en dosis únicas y múltiples con y sin ayuno en voluntarios humanos de origen africano subsahariano. En estos estudios se detectó un destacado efecto de los alimentos, por lo que se recomendó tomar los comprimidos en los 30 min siguientes al inicio de una comida consistente. En 2012 se inició un estudio fundamental de fase II/III para evaluar la seguridad y la eficacia clínicas en pacientes con tripanosomiasis africana en fase tardía, y los resultados obtenidos hasta la fecha muestran un prometedor perfil de seguridad y tolerabilidad y una buena exposición en alrededor de 260 pacientes. Hay otros dos ensayos clínicos en curso para la indicación de la tripanosomiasis africana con un total de 355 pacientes tratados con FEXI, también con un perfil de seguridad benigno.</p> <p>La actividad antiprotozoaria de FEXI contra <i>T. cruzi</i> fue inicialmente descrita por Hoechst. Se demostró que era tan eficaz y superior a BZN o NFX en un modelo murino de infección aguda por la cepa de <i>T. cruzi</i> Brasil 32, pero las metodologías empleadas para determinar la curación ya no se consideran las más exactas<sup>1</sup>. Más recientemente, estudios <i>in vitro</i> realizados en el Instituto Pasteur de Corea (IPK) mostraron que FEXI y sus metabolitos (M1 y M2) son más o menos equipotentes frente a <i>T. cruzi</i> (cepa Tulahuen) <i>in vitro</i>. La sulfona de FEXI (M2) es potente frente a un grupo de cepas de <i>T. cruzi</i> (CE50 de M2: 0,5 – 3,56 mg/ml) (cepa Y = 3,56), aunque a concentraciones mayores que las de BZN (2 a 4 veces)<sup>2</sup>. FEXI-M2 requiere de 72 a 96 horas de exposición a concentraciones de 15,6 y 31 mcg/ml, respectivamente, con la cepa Y; BZN presenta la misma cinética, pero requiere una exposición a una concentración más baja, de 12,5 mM (3,3 mcg/ml). FEXI-M2 en dosis de 7,8 mcg/ml redujo</p>
---	---

considerablemente la tasa de infección a las 96 horas, pero no hay datos disponibles después de este momento<sup>2</sup>.

Se evaluó la actividad *in vivo* de FEXI en ratones infectados con un grupo de cepas de *T. cruzi* (Y (DTU II), CL (DTU VI), VL-10 (DTU II) y colombiana (DTU I)) con distintos grados de sensibilidad a BZN, atendiendo a la infección tanto aguda como crónica y empleando métodos de vanguardia para determinar la curación<sup>3</sup>. La actividad anti-*T. cruzi* de FEXI era dependiente de la dosis; FEXI (300 mg/kg) y BZN (100 mg/kg) poseen actividades similares frente a la cepa CL sensible a BZN, pero FEXI resultó muy eficaz para la cura de los ratones infectados con las cepas VL-10 y colombiana resistentes a BZN. El tratamiento precoz con FEXI previno o redujo eficazmente la incidencia de la miocarditis asociada a la enfermedad de Chagas crónica en ratones infectados por las cepas VL-10 y colombiana de *T. cruzi* resistentes a BZN. En particular, con la administración durante la fase crónica de una infección por *T. cruzi* VL-10, FEXI (pero no BZN) también logró reducir la miocarditis en todos los animales tratados<sup>3,4</sup>.

En recientes experimentos realizados en la “London School of Tropical Medicine and Hygiene”, FEXI y FEXI-M2 mostraron mejores resultados que BZN y NFX. Se documentó la curación parasitológica en el 100 % de los animales tratados con 100 mg/kg y 50 mg/kg de FEXI-M2 durante 5 días en un modelo de la enfermedad de Chagas aguda y crónica, respectivamente (informe de DNDi, datos no publicados).

En 2014, después de la recomendación de un grupo de expertos reunido por DNDi y en el que había clínicos expertos en Chagas y en cardiología y toxicología, se diseñó una evaluación preliminar de la eficacia del compuesto en adultos con EC indeterminada crónica que se llevó a cabo en Bolivia (DNDi-CH-FEXI-001 - NCT02498782). El ensayo se diseñó para 140 pacientes y se evaluaron dos dosis de FEXI (1200 y 1800 mg) con tratamientos de duraciones distintas (2, 4 y 8 semanas) en comparación con un placebo. Una vez reclutados un total de 47 pacientes, se interrumpió inicialmente el reclutamiento del estudio, y después se canceló, por los nuevos problemas de seguridad clínica y biológica que se detectaron.

En Bolivia, en estos pacientes con enfermedad de Chagas se documentaron tasas altas de abandono del tratamiento y de resultados de seguridad adversos. Se observó una frecuencia alta de AAG y RAG con las pautas posológicas probadas. Los problemas de seguridad más importantes son: 1) neutropenias asintomáticas y reversibles de grado 3 y 4; 2) hepatotoxicidad, definida como una elevación aguda o crónica reversible de las enzimas hepáticas sin cambios en la bilirrubina; 3) se comunicaron acontecimientos neuropsiquiátricos (incluido un caso de suicidio) y 4) casos de hiperpigmentación reversible de la piel en las zonas expuestas al sol.

Una vez concluido el seguimiento de 12 meses del ensayo clínico DNDi-CH-FLEXI-001, el análisis de los datos desenmascarados demostró que FEXI había tenido una alta tasa de eliminación parasitaria incluso a la dosis más baja probada (1200 mg, 2 semanas), incluso en los pacientes que recibieron menos de 3 días de tratamiento. Dos pacientes recibieron 2 días de tratamiento (dosis acumulada de 3600 mg); 12 pacientes recibieron ≤ 7 días (dosis acumulada de 3600-12.600 mg) y 14 pacientes recibieron ≤ 10 días de tratamiento (dosis acumulada de 3600-14.400 mg). Todos los pacientes (42) del grupo de FEXI de los que se tenían datos permanecieron sin parasitemia durante 12 meses, sin signos de recidiva, mientras que todos los del grupo del placebo recidivaron.

Los análisis de los datos de la seguridad demostraron que la neutropenia, el aumento de las transaminasas (agudo o persistente) y la aparición de AAG se asociaban a dosis acumuladas y exposiciones FEXI y sus metabolitos más altos.

Se produjo neutropenia en 8/40 (20 %) de los pacientes con enfermedad de Chagas tratados con FEXI. Los pacientes permanecieron asintomáticos y las anomalías hematológicas fueron reversibles sin tratamiento específico. Los episodios se produjeron a los 8-51 días del tratamiento, con un mínimo siempre en los días 63-70, independientemente de la fecha de final del tratamiento. Tiempo hasta la vuelta a una neutropenia de grado 2 (CTC): 4-30 días. No se observaron casos de neutropenia de grado 3 y 4 con dosis acumuladas < 25,2 g o < 14 días de tratamiento en los 30 pacientes expuestos a cualquiera de estas pautas.

En total, 16/40 pacientes (40 %) presentaron aumentos de las transaminasas (ALT o AST) mayores de 3 x LSN. Típicamente, los episodios se produjeron un mes después del inicio del tratamiento y, por lo general, se observó la progresión de las elevaciones de las pruebas hepáticas durante varias semanas a pesar de la retirada del tratamiento. La resolución de las lesiones fue normalmente lenta, a menudo a lo largo de varios meses. Las elevaciones fueron asintomáticas, sin que aparecieran signos de disfunción hepática global (elevación de la bilirrubina sérica o el INR). Se observaron signos biológicos de cronicidad en 8 pacientes (elevación de la enzima hepática durante más de 3 meses). Todos los casos se resolvieron al cabo de 12 meses de seguimiento. No se observaron problemas crónicos de seguridad hepática con dosis acumuladas < 12,6 gramos. Hubo correlación entre la dosis acumulada y el máximo de transaminasas (ALT o AST) y las anomalías hepáticas crónicas, incluso al tener en cuenta otras variables.

En junio de 2016 se celebró una reunión de seguridad con dos expertos en seguridad hepática para debatir los resultados del ensayo DNDi-CH-FEXI-001, los análisis de FCFD y el futuro ensayo clínico preliminar de eficacia. Los dos revisores hicieron comentarios similares: i) los problemas de seguridad hepática son probablemente un fenómeno inmunoadaptativo; ii) la enfermedad de Chagas podría haber aumentado la sensibilidad a la toxicidad hepática de FEXI; iii) es más probable que se den problemas hepáticos inducidos por el fármaco con dosis mayores y exposiciones más prolongadas, por lo que debe considerarse la exploración de dosis menores y pautas más breves.

Con respecto a los episodios neuropsiquiátricos, no se observó correlación estadística significativa alguna entre los distintos signos/síntomas y la dosis acumulada, la intensidad de la dosis o la duración. No se observaron episodios neuropsiquiátricos con dosis acumuladas < 3,6 gramos. Los primeros acontecimientos de SNC se observaron a lo largo de distintos intervalos de días (media del número de días de tratamiento: 7-17 días (a partir de 2 días)). Hubo indicios de que la intensidad de dosis tiene importancia: los análisis del tiempo hasta el primer acontecimiento del SNC mostraron una menor frecuencia de abandonos prematuros del tratamiento entre los pacientes tratados con 1200 mg.

Las simulaciones de dosis más bajas y tratamiento de corta duración hallaron una probabilidad de neutropenia y aumento de transaminasas del 0 % y el 3-4 %, respectivamente.

Después de analizar los resultados del estudio clínico DNDi-CH-FEXI-001, incluidos los análisis FCFD y los análisis FC poblacionales, se organizaron reuniones con

	<p>investigadores y expertos en la enfermedad de Chagas. Además, los resultados fueron analizados por el comité de vigilancia de los datos independiente. En estas reuniones se llegó a la conclusión de que, aunque el tamaño de la muestra es pequeño, los resultados del ensayo clínico DNDi-CH-FEXI-001 demostraron una gran eficacia con la mínima dosis probada y con todas las duraciones del tratamiento, y se observaron problemas de seguridad con las dosis altas probadas &gt; 14 días (elevación de enzimas hepáticas, neutropenia, AAG). La combinación de estos resultados con la seguridad y tolerabilidad aceptable de las dosis bajas y los tratamientos cortos justifica el hecho de seguir evaluando FEXI para la EC.</p> <p>Este nuevo proyecto se centra en la evaluación preliminar de la eficacia de dosis bajas (600 y 1200 mg) de FEXI en tratamientos breves (a los 3, 7 y 10 días) para determinar la dosis mínima eficaz y segura para tratar a pacientes adultos con EC indeterminada crónica.</p>
<p><b>Objetivos del ensayo</b></p>	<p>Objetivo general: Determinar la eficacia y la seguridad de pautas posológicas alternativas de FEXI para reducir y eliminar la parasitemia de <i>T. cruzi</i> en personas adultas con EC indeterminada crónica en comparación con un control histórico de placebo.</p> <p>La EC indeterminada crónica se define por la presencia de anticuerpos anti-<i>T. cruzi</i> y ningún indicio de afectación de órganos diana (evaluado por historia, examen físico, ECG y evaluación Holter de 24 horas).</p> <p>Objetivos principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar la eficacia de pautas posológicas alternativas de FEXI administrado por vía oral en personas con EC indeterminada crónica mediante el análisis de la proporción de pacientes que pasan de ser positivos a negativos en PCR cualitativas seriadas (3 resultados negativos) al final del tratamiento (FT) y que mantienen la eliminación parasitológica a los 4 meses de seguimiento en comparación con un control histórico de placebo.</li> </ul> <p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medir la reducción de la parasitemia en las semanas 1 (D1, D2, D3), 2, 3, 4, 6, 10 y 12, y los meses 4, 6 y 12 de seguimiento, determinada mediante PCR cuantitativa.</li> <li>• Evaluar el tiempo hasta la eliminación del ADN parasitario (por debajo del límite de detección [LD] de la PCR cuantitativa) con cada pauta</li> <li>• Explorar la respuesta parasitológica mantenida en la semana 12 y a los 4, 6 y 12 meses de cada pauta, en comparación con un control histórico de BZN.</li> <li>• Evaluar el tiempo hasta el aclaramiento mantenido de la parasitemia con cada pauta de tratamiento.</li> <li>• Determinar la eficacia de las distintas pautas posológicas en personas con EC indeterminada crónica analizando la proporción de pacientes que pasan de ser positivos a negativos en PCR cualitativas seriadas (3 resultados negativos) en el FT, en comparación con un control histórico de placebo.</li> <li>• Explorar si existe relación dosis-respuesta entre la dosis administrada y la eliminación del parásito con el fin de establecer la dosis eficaz mínima.</li> <li>• Evaluar la respuesta serológica mediante serología convencional a los 12 meses de seguimiento y serología no convencional en la semana 12 y a los 4, 6 y 12 meses de seguimiento.</li> <li>• Caracterizar los parámetros farmacocinéticos poblacionales de FEXI por vía oral en adultos con EC indeterminada crónica.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar el perfil de seguridad de las distintas pautas de en función de los parámetros clínicos, analíticos y electrocardiográficos.</li> <li>• Correlacionar los parámetros farmacocinéticos con la respuesta parasitológica y los resultados de seguridad.</li> <li>• Evaluar la incidencia de acontecimientos adversos graves (AAG) y/o acontecimientos adversos conducentes a la suspensión del tratamiento.</li> <li>• Caracterizar mediante genotipificación y otras técnicas moleculares las poblaciones de parásitos antes y después del tratamiento en los pacientes con fracaso terapéutico.</li> <li>• Identificar los mecanismos y factores de riesgo adicionales relacionados con los HLA y los biomarcadores de mayor riesgo de lesiones hematológicas y hepáticas</li> </ul>
<b>Criterios de valoración del ensayo</b>	<p><u>Parámetro de la valoración principal de la eficacia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La respuesta parasitológica, determinada por los resultados negativos de PCR cualitativas seriadas (3 PCR negativas de 3 muestras que se obtendrán el mismo día) en el FT y eliminación parasitológica mantenida hasta los 4 meses de seguimiento.</li> </ul> <p>Para las valoraciones de la eficacia, el FT de cada grupo de tratamiento se definirá de acuerdo con la duración de la pauta terapéutica en cuestión. La respuesta sostenida se valorará en todos los grupos de tratamiento con el mismo número de muestras para PCR (es decir, FT, 12 semanas y 4 meses).</p> <p><u>Parámetros/Criterios de valoración secundarios de la eficacia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porcentaje de reducción de parásitos en el D1, D2 y D3.</li> <li>• Eliminación de la parasitemia en las semanas 1 (D1, D2, D3), 2, 3, 4, 6, 10 y 12, y los meses 4, 6 y 12 de seguimiento, determinada mediante PCR cualitativa.</li> <li>• Variación de la parasitemia con el tiempo, evaluada en las semanas 1 (D1, D2, D3), 2, 3, 4, 6, 10 y 12, y los meses 4, 6 y 12 de seguimiento, determinada mediante PCR cuantitativa.</li> <li>• Respuesta serológica mediante serología convencional evaluada a los 12 meses de seguimiento y serología no convencional en la semana 12 y a los 4, 6 y 12 meses de seguimiento (variación de títulos con el tiempo).</li> </ul> <p><u>Criterio de valoración principal de la seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidencia y gravedad de acontecimientos adversos (clínicos, analíticos y electrocardiográficos)</li> <li>• Incidencia de AAG, Acontecimientos Adversos de Especial Interés (AAEI) y/o acontecimientos adversos causantes de la suspensión del tratamiento</li> </ul> <p>La seguridad se evaluará mediante la vigilancia rutinaria de acontecimientos adversos, la evaluación de los valores hematológicos y de bioquímica hemática, la toma periódica de las constantes vitales, las exploraciones físicas y la realización de ECG en determinadas visitas (conforme al calendario del ensayo).</p> <p><u>Principales criterios de valoración farmacocinéticos (FC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las concentraciones hemáticas se determinarán el D0 (antes de la dosis), después del primer día de tratamiento (día 1, hasta 2 muestras después de la dosis), los días 2 y 3 y en la fase de equilibrio estable y eliminación (semanas 2-10)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los parámetros farmacocinéticos poblacionales serán: AUC, <math>C_{m\acute{a}x}</math>, <math>C_{m\acute{i}n}</math>, CL, Vd y <math>t_{1/2}</math>.</li> </ul> <p>Los días 1 a 3, los pacientes se someterán a muestreo en un momento seleccionado de forma aleatoria para permitir el análisis FC de la población. Se obtendrá una muestra FC adicional el día 1 en los pacientes que acepten y como lo permita la logística de ensayos. El tiempo real de muestreo se registrará en todos los casos, así como el tiempo de administración del tratamiento.</p> <p>Se evaluarán estas covariables: edad, índice de masa corporal y parasitemia basal, y género.</p>
<b>Diseño del ensayo</b>	<p>Diseño de ensayo doble ciego, aleatorizado, prospectivo, comparativo, farmacocinético-farmacodinámico y de evaluación preliminar de la eficacia, con tres grupos paralelos y control histórico de placebo.</p> <p>El ensayo se realizará en 4 centros distintos de España. El número total de centros podría revisarse en función de las tasas de reclutamiento reales.</p> <p>El ensayo tendrá potencia suficiente para comparar la eficacia y la seguridad de cada una de las pautas posológicas de FEXI con un control histórico de placebo.</p> <p>La eficacia y la seguridad serán supervisadas por un comité de vigilancia de los datos (CVD) externo e independiente de forma continua. El comité lo formarán expertos en seguridad cardiaca y hepática, y en la clínica de la EC.</p> <p><u>Aleatorización, enmascaramiento y rotura de códigos</u></p> <p>A cada paciente le asignarán un código de tratamiento conforme al esquema de aleatorización. En la etiqueta del fármaco del ensayo se indicarán el número de ensayo, el centro y los números de tratamiento (en función de la normativa local), pero no la denominación real del tratamiento.</p> <p>Los códigos solo deben romperse cuando el conocimiento del régimen de dosis de fexinidazol recibido por el paciente podría ser útil para la gestión de un problema potencialmente mortal o urgente. En caso de que sea necesario desenmascarar, se deberá contactar de inmediato con el promotor (el coordinador de ensayos clínicos o el supervisor de DNDi), idealmente antes de hacerlo.</p>
<b>Criterios de entrada principales</b> Selección Inclusión Exclusión	<p><u>Criterios de selección:</u></p> <p><u>Los pacientes deben cumplir TODOS los criterios siguientes para poder participar en este ensayo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Documento de consentimiento informado por escrito, firmado</li> <li>Edad: de <math>\geq 18</math> a <math>\leq 60</math> años</li> <li>Peso: de <math>\geq 50</math> kg a <math>\leq 90</math> kg</li> <li>Diagnóstico de infección por <i>T. cruzi</i> mediante:</li> </ul>

- Serología convencional (mínimo de dos pruebas positivas [ELISA convencional, ELISA recombinante, Inmunoensayos de quimioluminiscencia, y/o inmunofluorescencia indirecta (IFI)])
- Capacidad de cumplir con todas las pruebas y visitas especificadas en el protocolo y tener una dirección permanente
- Sin signos ni síntomas de la forma crónica cardíaca y/o digestiva de EC (según los procedimientos operativos del estudio)
- Sin antecedentes personales de discapacidad mental, tendencias suicidas o cualquier otro trastorno neuro-psiquiátrico
- Sin otra enfermedad aguda o crónica que, en opinión del IP, pueda interferir con la evaluación de la eficacia o de la seguridad del fármaco del ensayo (como infecciones agudas, antecedentes de VIH, diabetes, presión arterial sistólica/diastólica no controlada y patologías hepáticas o renales que precisen tratamiento).
- Sin contraindicaciones formales de FEXI (conforme a la última versión del manual del investigador)
- Sin antecedentes de hipersensibilidad, alergia o reacciones adversas graves a cualquiera de los “nitroimidazoles” o sus componentes
- Sin antecedentes de tratamiento de la EC con BZN, FEXI o NFX en ningún momento anterior
- Sin antecedentes de abuso de alcohol o de cualquier otra drogadicción (según el Manual de Operaciones del Estudio)
- Ningún trastorno que impida al paciente tomar la medicación por vía oral.
- Sin medicamentos concomitantes con fármacos de riesgo conocido de Torsade de Pointes, según AZCERT y SADS Foundation (<https://www.crediblemeds.org/index.php/new-drug-list>)
- Sin antecedentes familiares de muerte súbita
- Sin antecedentes familiares de síndrome de muerte súbita del lactante

Criterios de inclusión:

Después del periodo de selección, los pacientes deben cumplir también TODOS los criterios de inclusión siguientes para poder ser aleatorizados:

- Diagnóstico confirmado de infección por *T. cruzi*:
  - PCR cualitativa seriada (tres muestras recogidas en un solo día, siendo positiva al menos una de ellas)
- Y
- Serología convencional (mínimo de dos pruebas positivas [ELISA convencional, ELISA recombinante ebas positivas [ELISA convencional, ELISA recombinante, Inmunoensayos de quimioluminiscencia, y/o IFI])
- Las mujeres en edad fértil deberán dar negativo en una prueba de embarazo en suero durante la selección, deberán no estar dando el pecho y deberán usar sistemáticamente un método anticonceptivo muy eficaz hasta el final del



tratamiento y eliminación de FEXI, M1 y M2 (total de 21 días). Después de esto, ya no se precisará anticoncepción.

- ECG normal (Frecuencia cardíaca: 50-100bpm; PR  $\leq$  200 ms, QRS  $\leq$  120 ms y QTc  $\geq$  350 ms y  $\leq$  450 ms) en la selección
- Monitorización Holter de 24 horas sin arritmias clínicamente relevantes (definida como taquicardia ventricular (definida como  $>3$  latidos ventriculares con  $>100$ bpm), ritmo idioventricular acelerado sostenido (definido como  $>30$  segundos de duración y HR: 50bpm $<$ HR $<$ 100bpm); latidos ventriculares prematuros frecuentes (10/hora); fibrilación auricular/aleteo auricular; Bloqueo AV de segundo grado de Mobitz tipo 2; Bloqueo AV de grado alto y completo; Episodios de bradicardia  $<40$ bpm)

Criterios de exclusión:

La presencia de cualquiera de las circunstancias siguientes excluirá a los pacientes de la aleatorización en el ensayo:

- Signos y/o síntomas de la forma crónica cardíaca y/o digestiva de EC (según el Manual de Operaciones del Estudio).
- Antecedentes de miocardiopatía, insuficiencia cardíaca o arritmia ventricular.
- Antecedentes de cirugía digestiva o megasíndromes.
- Antecedentes personales neuropsiquiátricos, discapacidad mental, tendencias suicidas o cualquier otro trastorno psiquiátrico.
- Puntuación  $\geq 11$  en la autoevaluación de cada una de las subescalas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (EHAD - Apéndice 1). (Nota: si la puntuación de HADS $>11$ , se permitiría el retest tras un período mínimo de 15 días y la derivación a consejería/evaluación).
- Cualquier otra enfermedad aguda o crónica que, en opinión del IP, pueda interferir con la evaluación de la eficacia o de la seguridad del fármaco del ensayo (como infecciones agudas, antecedentes de VIH, diabetes, presión arterial sistólica/diastólica no controlada y patologías hepáticas o renales que precisen tratamiento médico).
- Valores analíticos considerados clínicamente significativos o fuera del rango permisible en el periodo de selección como se expone a continuación:
  - Los leucocitos totales deben estar dentro del rango normal, siendo aceptables los márgenes de  $\pm 5\%$  (3800 – 10.500/mm<sup>3</sup>).
  - Las plaquetas deben estar dentro del rango normal hasta un máximo de 550.000/mm<sup>3</sup>
  - La bilirrubina total debe estar dentro del rango normal
  - Las transaminasas (ALT y AST) deben estar dentro del rango normal, con un margen aceptable del 25% por encima del límite superior normal (LSN),  $\leq 1,25 \times$  LSN.
  - La creatinina debe estar dentro de un margen aceptable del 10% por encima del LSN,  $\leq 1,10 \times$  LSN.
  - La fosfatasa alcalina debe estar dentro del rango normal hasta el grado 1 de los CTCAE ( $\leq 2,5 \times$  LSN)

- La GGT debe estar dentro del rango normal hasta un máximo de 2 x LSN.
- La glucosa en ayunas (mínimo 8 horas desde la última comida) debe estar dentro del rango normal.
- Los electrolitos (Ca, mg, K) deben estar dentro del rango normal.
- Las pruebas de hepatitis deben ser negativas para infección aguda y/o crónica (anticuerpos IgM de la hepatitis A, antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos IgM contra el antígeno nuclear de la hepatitis B, anti-HBs, anticuerpos de la hepatitis C)

Si los resultados de los análisis de sangre (hematología y bioquímica) están fuera de los rangos definidos anteriormente pero dentro de los límites del grado 1 de los CTCAE (versión 4.03) y el resultado analítico se considera que carece de importancia clínica, podrá extraerse una nueva muestra para analizarla de nuevo. Solo se permitirá una repetición del análisis dentro del periodo de selección.

Si el resultado de la repetición del análisis está dentro de los márgenes definidos anteriormente, el investigador repasará los parámetros junto con toda la información médica disponible (antecedentes médicos, exploraciones clínicas, constantes vitales, etc.) y, basándose en su criterio clínico, decidirá si el paciente es elegible o no para ser aleatorizado en el ensayo.

- Todo trastorno que le impida al paciente tomar la medicación por vía oral.
- Pacientes con cualquier contraindicación (hipersensibilidad conocida) a cualquiera de los nitroimidazoles como, por ejemplo, metronidazol
- Pacientes con antecedentes de alergia (grave o no), exantema alérgico, asma, intolerancia y sensibilidad o fotosensibilidad a cualquier medicamento
- Uso concomitante de alopurinol, antimicrobianos o antiparasitarios y/o de medicamentos a base de plantas, suplementos alimenticios y bebidas energéticas.
- Sin medicamentos concomitantes con fármacos de riesgo conocido de Torsade de Pointes, según AZCERT y SADS Foundation (<https://www.crediblemeds.org/index.php/new-drug-list>)
- Cirugía prevista que probablemente interfiera con la realización del ensayo y/o la evaluación del tratamiento
- Poca probabilidad de regresar a las visitas de estudio, cumplir con el tratamiento del estudio y colaborar con los procedimientos relacionados con el estudio.
- Participación previa en cualquier ensayo clínico para evaluar un tratamiento de la enfermedad de Chagas
- Participación en otro estudio al mismo tiempo o en los 3 meses previos a la selección (según la legislación local).
- Se deben excluir los sujetos con trastornos orgánicos o psiquiátricos graves que puedan aumentar el riesgo asociado a la participación en el estudio o interferir con la interpretación de sus resultados.

<b>Duración del estudio</b>	<p>La duración total de la participación de los pacientes en el ensayo será de 14 meses, aproximadamente.</p> <p>La selección tendrá lugar durante un máximo de 60 días tras la firma del documento de consentimiento informado.</p> <p>Una vez aleatorizado el día 1, el paciente acudirá a visitas durante la fase de tratamiento del ensayo a intervalos regulares desde la semana 1 a la 4.</p> <p>El reclutamiento está previsto que se produzca durante un periodo de alrededor de 4 meses.</p> <p>La duración total del ensayo será de 18 meses, desde el reclutamiento hasta el final del seguimiento. Además, se aconsejará a los pacientes que acudan al centro cualquier día del periodo de seguimiento en caso de problemas de salud o de acontecimientos adversos.</p>
<b>Tratamientos del estudio</b>	<p>Grupo A: FEXI 600 mg QD x 10 días vía oral (1 comprimido FEXI de 600 mg y 1 comprimido de placebo equivalente a FEXI administrado en una sola dosis diaria) (dosis total: 6,0 g)</p> <p>Grupo B: FEXI 1200 mg QD x 3 días vía oral (2 comprimidos de FEXI 600 mg administrados en una sola dosis diaria durante 3 días), seguido de un placebo equivalente durante 7 días (2 comprimidos de placebo equivalentes a FEXI administradas una vez al día durante 7 días) (dosis total: 3,6 g)</p> <p>Grupo C: FEXI 600 mg x 3 días, seguido de 1200 mg QD x 4 días, vía oral (1 comprimido FEXI de 600 mg y 1 comprimido de placebo equivalente a FEXI administrado en una sola dosis diaria durante 3 días, seguido de 2 comprimidos FEXI 600 mg durante 4 días), seguido de un placebo equivalente durante 3 días (2 comprimidos de placebo equivalentes a FEXI administrados una vez al día durante 3 días) (dosis total: 6,6 g)</p> <p>El tratamiento se administrará dentro de los 30 min después de una comida consistente. El paciente recibirá un diario y se le indicará que registre el tiempo exacto de la ingesta del tratamiento.</p> <p>Todos los pacientes recibirán un total de 10 días de producto en investigación (FEXI y/o placebo) por un total de 10 días.</p>
<b>Aspectos estadísticos</b>	<p>Para comparar dos proporciones binomiales independientes mediante la prueba de la <math>\chi^2</math> de Pearson con una aproximación de <math>\chi^2</math> con nivel de significación bilateral de 0,0167 (ajuste de la multiplicidad de 0,05 para 3 comparaciones [grupos tratados] frente al grupo de control histórico con placebo), un tamaño de la muestra de 8 pacientes por grupo, suponiendo un diseño equilibrado, consigue una potencia de al menos 0,9 cuando las proporciones son de 0,082 (grupo control con placebo) y 0,90 (grupo tratado).</p> <p>Con una proporción calculada del 10 % de pacientes que se retirarían del estudio, el tamaño final de la muestra que se necesita es de 9 pacientes por grupo para una comparación.</p>

	<p>Un tamaño de la muestra de 15 pacientes por grupo permitirá un 90 % de probabilidades de observar al menos un problema de seguridad con una frecuencia del 5 % y una precisión del 5 %.</p>
<p><b>Análisis Provisional</b></p> <p><b>Indicaciones de retirada prematura del tratamiento</b></p>	<p>La eficacia y la seguridad serán analizadas por el comité de vigilancia de los datos (CVD) conforme a lo establecido en sus estatutos.</p> <p>Se realizará un análisis intermedio de la eficacia cuando el 50% de los pacientes hayan completado 12 semanas desde el inicio del tratamiento. Se define una regla de detención por futilidad en caso de que no haya diferencia significativa frente al placebo en términos de respuesta parasitológica sostenida a las 12 semanas. La regla de detención se aplicará sin cambios previstos en la magnitud de la muestra. Los pacientes se considerarán fracasos terapéuticos prematuros.</p> <p>En cuanto a la seguridad, los AAG y Acontecimientos Adversos de Especial Interés (AAEI) se presentarán al CVD periódicamente para que este comité pueda analizarlos de modo continuo.</p> <p>Se considerará la suspensión del grupo de tratamiento en caso de muerte atribuible al fármaco y/o AAG que pongan la vida en peligro y/o AAEI atribuible al fármaco que tenga un término preferido idéntico o parecido en &gt; 2 pacientes en el mismo grupo de tratamiento.</p> <p>Criterios de seguridad hepática (acontecimiento adverso grave y acontecimiento adverso de especial interés)</p> <p>Debe considerarse la suspensión del tratamiento en caso de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT o AST &gt; 8 x LSN (AAG)</li> <li>• ALT o AST &gt; 3 x LSN y (bilirrubina total (BLT) &gt; 2 x LSN o tiempo de protrombina INR &gt; 1,5) (AAG)</li> <li>• Cualquier aumento de ALT o AST durante más de 3 meses (AAEI)</li> <li>• ALT o AST &gt; 5 x LSN durante más de 2 semanas (AAEI)</li> <li>• ALT o AST &gt; 3 x LSN con aparición de cansancio, náuseas, vómitos, dolor o hipersensibilidad en el hipocondrio derecho, fiebre, erupción y/o eosinofilia (&gt; 5 %) (AAEI)</li> </ul> <p>Las enzimas hepáticas se reanalizarán lo antes posible después de detectar la anomalía inicial. A continuación, se debe seguir al paciente cada 96 horas (4 días) o en el intervalo más próximo posible hasta que la ALT y/o AST sérica descienda por debajo de 3 x LSN o se estabilice.</p> <p>Todos los datos de seguridad hepática AAGs y AAEIs se presentarán al CVD para su revisión.</p> <p><u>Recuentos de neutrófilos:</u> (Acontecimiento adverso grave y Acontecimiento adverso de especial interés)</p>

Debe considerarse la suspensión del tratamiento en caso de:

- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 1000 células/ $\mu$ l (AAEI)

El HC se reanalizará lo antes posible después de detectar la anomalía inicial. A continuación, se debe seguir al paciente cada 48 horas (2 días) o en el intervalo más próximo posible hasta que el recuento de neutrófilos aumente por encima de 1000 células/mm o se estabilice.

En el caso de que el ANC sea inferior a 500 células/ $\mu$ l, el tratamiento se interrumpirá inmediatamente y se necesitará una prueba de control en 1 día. El paciente debe ser remitido a un especialista (hematólogo) para su evaluación e investigación (frotis periférico, etc.). Dependiendo del perfil (fase decreciente, fase de estabilización, fase de resolución), se requerirían controles de CBC cada 1 a 3 días hasta la normalización.

Para los propósitos de este estudio, todos los pacientes con ANC <500 células/ $\mu$ l deben ser reportados como AAG.

Si el ANC es inferior a 100 células/ $\mu$ l, o por debajo de 1000 con fiebre asociada (incluso de leve intensidad) o síntomas de origen infeccioso, el paciente será inmediatamente hospitalizado. El tratamiento con G-CSF o GM-CSF y/o antibioterapia profiláctica se iniciaría bajo la supervisión del hematólogo.

Todos los datos de AAG y AAEI de las cifras de neutrófilos se presentarán al CVD para su revisión.

Seguridad neuropsiquiátrica:

Los pacientes serán informados de los signos/síntomas neuropsiquiátricos descritos después del tratamiento con FEXI.

Se realizará una evaluación de los nuevos síntomas neuropsiquiátricos regularmente a través de la entrevista médica y el examen físico, así como a través de la evaluación de HADS en la selección, semana 3; y en cualquier visita en la que se reporten síntomas neuropsiquiátricos. Se instruirá a los pacientes a llamar al médico evaluador para la evaluación y el tratamiento sintomático potencial.

Debe considerarse la discontinuación del del tratamiento cuando se desarrollen signos y síntomas neuropsiquiátricos que requieran de una intervención terapéutica especializada (farmacoterapia o psicoterapia, incluyendo consultoría psicológica). Estos eventos serán reportados como Acontecimientos Adversos de Especial Interés.

Todos los datos sobre AAEI y SAEs neuropsiquiátricos se presentarán al CVD para su revisión.

Seguridad cardíaca:

Se vigilarán periódicamente las constantes vitales y las anomalías electrocardiográficas (véase la Tabla 1 – Calendario de actividades). Los pacientes solo recibirán nuevas dosis después de que el médico haya examinado los ECG

existentes en el centro. En la Sección 8 del protocolo del ensayo se describen criterios concretos para la suspensión del tratamiento.

Cualquier paciente con un intervalo QT/QTc>500msec reportado por el dispositivo en la impresión del ECG tras la dosificación, en cualquier momento tendrá un retest de ECG realizado durante la misma visita. Si el laboratorio central confirma:

- Intervalo QT / QTc> 500msec en los ECGs (media del primer ECG y ECG de retest);  
O
- Intervalo QT / QTc>480msec, con cambio QTcF desde la línea de base >60 msec

Entonces

- El medicamento del ensayo se interrumpirá permanentemente,
- El paciente seguirá el calendario estándar del estudio,
- ECGs en serie deben planificarse y realizarse diariamente hasta que el intervalo QTcF disminuya por debajo de 480msec;

Y

- Para los casos en los que además del intervalo QT / QTc>500msec y/o delta QTc>60 msec post-dosificación, los síntomas cardiacos están presentes (como palpitaciones, pre-síncope, síncope), los pacientes serán ingresados (si están en casa) y monitorizados en el hospital hasta una recuperación clínica aceptable. Todo paciente que experimente un síncope será ingresado en el hospital.

Además, independientemente de los valores de los intervalos del ECG, se ingresará a los pacientes en las siguientes situaciones:

- Presencia de arritmia severa o de cualquier otra anomalía del ECG según el informe del ECG tales como:
  - Taquicardia ventricular
  - Fibrilación o aleteo auricular
  - Defectos graves de conducción AV como bloqueo AV de segundo grado tipo 2, bloqueo AV completo
  - Aparición de un patrón isquémico en el ECG

Se realizarán ecocardiografías a todos los pacientes con alteraciones clínicamente significativas en el ECG y a los pacientes con AA en que se determine una etiología cardíaca. Se aplicará un dispositivo Holter a los pacientes con síntomas o signos electrocardiográficos de arritmia.

Expertos en seguridad cardíaca analizarán periódicamente todos los ECG y presentarán la información al CVD. La interpretación centralizada de los ECG se incluirá en la base de datos de ECG. Además, el experto en seguridad cardíaca reparará todos los AA de SOC (System-Organ Class) cardíaco y todos los AA de SOC no cardíaco pero potencialmente cardíacos.

El CVD analizará la información de seguridad cardíaca de forma constante, conforme a sus estatutos.

---

<sup>1</sup> Raether W, Seidenath H (1983) The activity of Fexinidazole (HOE 239) against experimental infections with *Trypanosoma cruzi*, trichomonads and *Entamoeba histolytica*. *Ann Trop Med Parasitol* 77:13–26.

<sup>2</sup> Moraes CB, Giardini MA, Kim H, Franco CH, Araujo-Junior AM, Schenkman S, Chatelain E, Freitas-Junior LH. Nitroheterocyclic compounds are more efficacious than CYP51 inhibitors against *Trypanosoma cruzi*: implications for Chagas disease drug discovery and development. *Sci Rep*. 2014 Apr 16;4:4703.

<sup>3</sup> Bahia MT, de Andrade IM, Martins TA, do Nascimento ÁF, Diniz Lde F, Caldas IS, Talvani A, Trunz BB, Torreele E, Ribeiro I. Fexinidazole: a potential new drug candidate for Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(11):e1870.

<sup>4</sup> Caldas S, Caldas IS, Cecilio AB, Diniz LD, Talvani A, Ribeiro I, Bahia MT. Therapeutic responses to different anti-*Trypanosoma cruzi* drugs in experimental infection by benznidazole-resistant parasite stock. *Parasitology*. 2014 Jul 21:1-10.