
UN ENFOQUE INNOVADOR
A LA INVESTIGACIÓN Y EL DESARROLLO
PARA PACIENTES OLVIDADOS

**DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA
Y LECCIONES APRENDIDAS
POR DNDi**



2014

DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

A LO LARGO DE LA ÚLTIMA DÉCADA

Hace poco menos de una década, la investigación y el desarrollo (I+D en adelante) para enfermedades olvidadas estaba estancada. Una publicación pionera en 2001 demostró que, durante un período de 25 años (1974 a 1999⁽¹⁾), solo 1,1 % de los nuevos medicamentos se aprobaron específicamente para enfermedades olvidadas, a pesar de que estas enfermedades representaron el 12 % de la carga global de enfermedades. Este informe proporcionó las pruebas necesarias para fomentar la acción y el cambio, dentro de la comunidad médica global y más allá de ella. Conocido con el nombre de “Desequilibrio Fatal”, el informe fue parte de un movimiento que, impulsado por la organización Médicos Sin Fronteras (MSF) motivó el surgimiento de nuevos enfoques y modelos alternativos de I+D para abordar las fallas⁽²⁾ del mercado y de las políticas públicas.

**HACE UNA DÉCADA,
LA I+D PARA ENFERMEDADES
OLVIDADAS ESTABA
ESTANCADA.**

A lo largo de la última década, el panorama de la I+D de las enfermedades olvidadas ha evolucionado de forma significativa: una amplia gama de actores – incluidos grupos académicos, compañías farmacéuticas, gobiernos de economías emergentes y otros – ha lanzado

nuevas iniciativas de I+D. Uno de los resultados de esta evolución fue la creación de asociaciones sin fines de lucro para el desarrollo de productos (PDP, por sus siglas en inglés), como la iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi, por sus siglas en inglés de Drugs for Neglected Diseases initiative), que intenta cubrir las fallas de la I+D y dar lugar a nuevos proyectos científicos para abordar las necesidades de los pacientes olvidados.

DNDi es una organización internacional de I+D sin fines de lucro, e independiente que fue creada en 2003. En 10 años y con un presupuesto de aproximadamente EUR 182,5 millones, la iniciativa ha producido seis tratamientos nuevos para enfermedades olvidadas y ha establecido el desarrollo sólido de medicamentos, lo que incluye 12 nuevas entidades químicas (NCE por las siglas en inglés de New Chemical Entity) en desarrollo preclínico y clínico. Más de 350 colaboraciones en 43 países, incluidas casi 20 compañías farmacéuticas y de biotecnología, y más de 50 universidades e institutos de investigación. Se formaron proyectos de transferencia de tecnología norte-sur/sur-sur y tres plataformas de investigación clínica específicamente para cada una de las enfermedades, con el objetivo de fortalecer la capacidad de investigación en países donde las enfermedades olvidadas son endémicas. Junto a sus socios, DNDi ha realizado 25 estudios clínicos de implementación/ farmacovigilancia de Fase I a Fase IV, con 33.000 pacientes inscritos. Los estudios

se realizaron de conformidad con los estándares internacionales y, a menudo, en áreas muy remotas e inestables. Todo esto ha sido posible gracias al trabajo diligente y al compromiso de los aproximadamente 125 miembros del equipo de DNDi en ocho oficinas alrededor del mundo (Suiza, Brasil, India, Kenia, República Democrática del Congo, Malasia, Japón y EE. UU.) con una variedad de profesionales del sector privado, académico y no gubernamental.

**MÁS DE 350
COLABORACIONES
EN 43 PAÍSES Y UN EQUIPO
DE 125 MIEMBROS DE DNDi
EN OCHO OFICINAS A NIVEL
MUNDIAL.**

Con las experiencias y lecciones de una década de I+D para enfermedades olvidadas, se consideró que era vital contribuir a los debates globales actuales sobre los nuevos enfoques para fomentar la innovación en enfermedades que afectan de forma predominante o exclusiva a personas que viven en países con ingresos bajos o medianos. DNDi ha tomado la iniciativa, a través de este artículo, de documentar sus prácticas y evaluar sus fortalezas y debilidades. Las lecciones aprendidas están abiertas al debate, así como a su aplicación a otras enfermedades y tipos de productos.

(1) 'Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure?' Por Trouiller P, Torreele E, Oliaro P, White N, Foster S, Wirth D, Pecoul B. Trop Med Int Health. Noviembre de 2001;6(11):945-51.

(2) Fatal Imbalance: "The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases. MSF Campaign for Access to Essential Medicines and Drugs for Neglected Diseases Working Group". Ginebra, 2001.

CUATRO PILARES DE UN MODELO ALTERNATIVO DE I+D DISEÑADO PARA ABORDAR LAS NECESIDADES NO SATISFECHAS DE LOS PACIENTES

Numerosas instituciones clave lanzaron DNDi en 2003, siguiendo las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DND, por sus siglas en inglés), un grupo de estudio internacional creado por Médicos sin fronteras (MSF) para analizar las causas de la crisis de I+D para enfermedades olvidadas. El grupo de trabajo sugirió estrategias innovadoras para asegurar el desarrollo de medicamentos nuevos y a precios asequibles para pacientes olvidados. Sobre la base de sus recomendaciones, siete socios fundadores juntaron fuerzas para crear DNDi: cinco organizaciones de investigación con financiamiento público: el Ministerio de Salud de Malasia, el Instituto de Investigaciones Médicas de Kenia, el Consejo para la Investigación Médica de la India, la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz) de Brasil y el Institut Pasteur de Francia; una organización humanitaria internacional, MSF; y el Programa Especial para Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales (TDR) de UNICEF/PNUD/Banco Mundial y OMS, como observador permanente.

Visión de DNDi

Mejorar la calidad de vida y la salud de las personas que padecen de enfermedades olvidadas y asegurar el acceso equitativo y efectivo a nuevas herramientas de salud que sean relevantes para su uso en ese sector.

El objetivo fue y sigue siendo concreto: proporcionar nuevos tratamientos para pacientes que sufren las enfermedades transmisibles más olvidadas, desarrollando nuevos medicamentos o nuevas formulaciones de medicamentos ya existentes. Al hacerlo, el objetivo era construir redes de I+D para desarrollar capacidad de investigación sostenible en países con enfermedades endémicas y abogar por la responsabilidad pública a nivel global.

Luego de considerar las enfermedades que afectan a los pacientes más olvidados, incluidos los contextos socioeconómicos y los sistemas de salud, el enfoque principal de DNDi fue desarrollar los tratamientos para un grupo pequeño de enfermedades tropicales olvidadas, con tasas de mortalidad particularmente

altas. Este grupo de enfermedades gravemente olvidadas, denominadas “enfermedades kinetoplásticas”, está formado por la tripanosomiasis africana humana (enfermedad del sueño), la leishmaniasis visceral (kala-azar) y la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas). DNDi también consideró el compromiso en proyectos de I+D para otras enfermedades olvidadas para las cuales había brechas evidentes que otros actores no habían abordado. Es por este motivo, por ejemplo, que DNDi se unió a otros socios para desarrollar dos tratamientos específicos para la malaria.

En 2011, mientras se mantenía el enfoque central en las enfermedades kinetoplásticas más olvidadas, DNDi respondió a las llamadas de organizaciones y socios internacionales, incluidos MSF y la Organización Mundial de la Salud (OMS), para abordar necesidades adicionales, específicas y urgentes de los pacientes, sobre todo la necesidad de antirretrovirales (TAR) adaptados para niños nacidos con VIH (y aquellos coinfectados con tuberculosis), y de macrofilaricida (medicamento que mata gusanos en adultos) para pacientes infectados con tres infecciones filarias (gusanos) específicas: filariasis linfática (elefantiasis), oncocercosis (ceguera de los ríos) y loiasis (*Loa loa* o gusano africano).

Las características del modelo sin fines de lucro de investigación y desarrollo de medicamentos de DNDi estimulan la innovación al explorar rutas no convencionales para el desarrollo de medicamentos. Estas características o pilares incluyen: un enfoque concretamente centrado en el paciente e impulsado por sus necesidades; un compromiso con el acceso igualitario al tratamiento para pacientes y el acceso abierto al conocimiento; independencia económica y científica; y por último el fomento del conocimiento y de las competencias existentes al construir alianzas sólidas con socios públicos y privados.

LAS NECESIDADES DE LOS PACIENTES EN EL CENTRO DEL PROCESO DE I+D

El impacto terapéutico es la fuerza motriz constante y más importante del trabajo de DNDi. Este enfoque centrado en el paciente no es un eslogan vacío, es una parte fundamental e inconfundible de la práctica diaria dentro de la organización: desde la identificación y selección de las enfermedades con las cuales iremos a trabajar hasta

la definición de los perfiles de productos objetivo, incluidas las plataformas para toma de decisiones e implementación de políticas clave.

Empezar con el resultado en mente y recordarlo hasta que las necesidades de los pacientes sean completamente abordadas está arraigado en el modelo organizativo.

Los perfiles ideales de producto objetivo (TPP, por sus siglas en inglés de Target Product Profile) específicos de la enfermedad guían y determinan todas las actividades de I+D. El TPP es una descripción sucinta de las especificaciones ideales necesarias para un tratamiento, considerando las necesidades de los pacientes y las características principales del sistema de salud relacionado. Estos TPP se desarrollan con expertos líderes de países endémicos, investigadores, clínicos, administradores de programas para el control de enfermedades, OMS y, principalmente, los representantes de los pacientes cuando es posible. Esta es una de las formas mediante las cuales se facilita la implementación de nuevas tecnologías una vez que están registradas. Los TPP se revisan y, si corresponde, se actualizan de forma anual para mantenerlos al día con las últimas pruebas científicas disponibles.

Elementos esenciales de un Perfil de producto objetivo (TPP) impulsado por las necesidades

Indicaciones: ¿Qué enfermedad (es)?

Población: ¿Qué tipo de pacientes? ¿Dónde?

Eficacia clínica: ¿Trata la infección de forma eficaz?

Seguridad y tolerabilidad: ¿Cuál es el nivel de aceptabilidad de los efectos secundarios?

Estabilidad: ¿Cuál es la duración de la vida útil del medicamento? ¿Cuáles son las condiciones de almacenamiento?

Vía de administración: ¿Cuál es la forma aceptable para administrar el tratamiento a la población de pacientes?

Frecuencia de las dosis y duración del tratamiento: ¿Con qué frecuencia debe administrarse? ¿Por cuánto tiempo?

Costo: ¿Tendrá un precio accesible para la población beneficiaria o el sistema de salud?

Acompañar las necesidades de los pacientes también es una de las contribuciones clave de los socios fundadores de DNDi provenientes de los países endémicos (Brasil, India, Kenia y Malasia) y MSF, considerando especialmente su compromiso histórico y su experiencia con enfermedades infecciosas. Estos socios fundadores tienen un rol crucial en el anclaje de la organización en la urgencia y realidad de los pacientes olvidados. En el nivel más alto de la jerarquía institucional, particularmente la Junta Directiva, dos representantes de pacientes (en la actualidad, de Ghana y Bangladesh) participan activamente para asegurar que todos los niveles de la organización permanezcan conscientes de los complejos contextos socioeconómicos, políticos e investigativos en los que actúa DNDi.

A nivel operativo, los grupos de expertos, incluidos los profesionales que actúan en el campo, participan en la definición de la estrategia científica de DNDi, lo que constituye una garantía adicional del enfoque centrado en el paciente en la toma de decisiones.

MSF ha sido particularmente cooperante en la elaboración de una estrategia a corto plazo diseñada para abordar las necesidades inmediatas de los pacientes por medio de la mejora de los tratamientos existentes y las nuevas fórmulas de medicamentos (para más información, leer a continuación), y en el abordaje de las carencias en I+D, por ejemplo, en el campo del VIH pediátrico, para la lista de prioridades de DNDi.

Todos estos factores son parte del enfoque de la I+D centrado en el paciente y ayudan a aumentar el impacto para los pacientes cuando los tratamientos nuevos llegan al final del proceso de desarrollo.

ACCESO AL CONOCIMIENTO Y A LOS TRATAMIENTOS

Al inicio, DNDi adoptó una política de propiedad intelectual (PI) basada en dos principios fundamentales: la necesidad de asegurarse que los medicamentos sean a precios asequibles y accesibles de forma igualitaria para los pacientes que los necesiten; y el deseo de desarrollar medicamentos como bienes públicos, donde y cuando sea posible. Estos principios han sido la base de las negociaciones contractuales realizadas por DNDi desde el comienzo, particularmente con una visión de obtener las mejores condiciones posibles para facilitar el acceso a los tratamientos. En la práctica, DNDi intenta buscar términos de licencia que aseguren que la investigación en sí y sus resultados se consideren bienes públicos que conduzcan al avance de la salud.

Hacia términos de licencia con “estándar de excelencia”

Después de varios años de experiencia en negociaciones con compañías farmacéuticas y otros socios, DNDi ha llegado a la definición de lo que considera el “estándar de excelencia” en términos de licencia para asegurar el ingreso igualitario y accesible a los tratamientos, que se puede resumir en los siguientes puntos:

- Licencias tercerizables, no exclusivas y exentas de regalías a perpetuidad en las áreas específicas de las enfermedades determinadas en el contrato.
- Derechos de fabricación e investigación a nivel global.
- Compromiso con un producto final que sea disponible al costo, más un margen mínimo en todos los países endémicos, independientemente de su nivel de ingresos.
- Sin exclusividad, que posibilite transferencia de tecnología y producción local para multiplicar las fuentes de producción y disminuir el costo del producto.

Específicamente, DNDi negocia términos con socios para frenar el uso de la PI como impedimento del acceso igualitario a los productos de la investigación o de la investigación adicional por el seguimiento de los estudios por parte de DNDi, sus socios y otros investigadores, especialmente aquellos que investigan enfermedades olvidadas. El acceso al conocimiento y la información, y la necesidad de compartir conocimiento nuevo generado para facilitar el avance de la ciencia, son claves para permitir y fomentar la I+D para enfermedades relacionadas con la pobreza.

Las cláusulas contractuales también tienen el objetivo de desvincular el costo de la I+D del precio del producto final (de-linkage), que es esencial para el acceso fácil e igualitario de los pacientes, particularmente en países con ingresos bajos y medianos. Esto se ve reforzado por el hecho de que DNDi no financia su investigación ni sus operaciones a través de ganancias por la renta de la PI⁽³⁾.

Para promocionar y fomentar el acceso abierto a los nuevos conocimientos de la investigación generados por las actividades de DNDi, los datos que resultan de los proyectos se presentan y son publicados, principalmente en revistas científicas de acceso abierto y bases de datos de acceso público. Entre los ejemplos de estas,



se encuentran el archivo de Enfermedades Tropicales Olvidadas ChEMBL⁽⁴⁾, un repositorio abierto de cribado primario (screening) y química medicinal dirigidos a enfermedades olvidadas; y Re:Search perteneciente a la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI), creada en 2011 para proporcionar acceso a la propiedad intelectual para compuestos farmacéuticos, tecnologías y datos disponibles para la investigación y el desarrollo de un conjunto específico de enfermedades tropicales olvidadas, tuberculosis y malaria.

DNDi también fomenta iniciativas que tienen por objetivo la facilitación del acceso a la PI y que se consideran necesarias o útiles para desarrollar sus productos, como el Banco de Patentes de Medicamentos (MPP, por sus siglas en inglés) para tratar el VIH. Las licencias que el MPP negocia con los propietarios de patentes facilitan el trabajo de la iniciativa en VIH pediátrico, lo que permite el desarrollo de nuevas fórmulas de Terapias Antirretrovirales (TAR) adaptadas para niños sin obstáculos de PI y en condiciones accesibles.

INDEPENDENCIA ECONÓMICA Y CIENTÍFICA

Actuando en pro del interés de la salud pública, se realizan todos los esfuerzos para asegurar que DNDi se mantenga completamente independiente en sus procesos de toma de decisiones. La independencia es particularmente importante en la construcción y administración de la cartera de proyectos. Esto se ve reflejado al priorizar los proyectos de I+D, de acuerdo a la evaluación de las necesidades no satisfechas de los pacientes, las oportunidades

(3) DNDi IP Policy http://www.dndi.org/images/stories/pdf_aboutDNDi/ip%20policy.pdf

(4) <https://www.ebi.ac.uk/chemblnt>

de I+D, los socios colaboradores potenciales y las posibles fuentes de financiamiento. Por ejemplo, un resultado directo de esta independencia es el poder de decidir si iniciar o finalizar un proyecto basado en su capacidad de cumplir con los criterios de TPP (vea la página 3).

Una de las formas más importantes en la que DNDi asegura su independencia es a través de la diversificación del financiamiento para evitar la dependencia o influencia perjudicial de un único donador. Este es el motivo por el cual la política de financiamiento de DNDi, según la establecieron sus socios fundadores en 2003, además de diversificar las fuentes de financiamiento, también busca mantener un equilibrio entre apoyo público y privado, para minimizar en la mayor medida posible las donaciones específicas (aquellas destinadas a un sólo proyecto concreto) y para asegurarse de que ningún donador contribuya con más del 25% del presupuesto total.

Desde 2003, DNDi ha recaudado EUR 277 millones y ha recibido el apoyo de una amplia variedad de donadores, incluidos: gobiernos, como los del Reino Unido, Holanda, Francia, España, Suiza, Alemania, UE/EDCTP y Brasil; MSF como socio fundador; organizaciones filantrópicas privadas, incluida la Bill & Melinda Gates Foundation y el Wellcome Trust; y también a través de mecanismos innovadores de financiamiento como UNITAID.

CONSTRUIR Y MANTENER ALIANZAS SÓLIDAS

Al igual que con la mayoría de las nuevas iniciativas de I+D establecidas en la última década, DNDi no tiene sus propios laboratorios o instalaciones de fabricación y, en consecuencia, no puede funcionar sin la participación de socios públicos y privados.

Actuando como “conductora de una orquesta virtual”, DNDi aprovecha los activos, las

Tres tipos de financiamiento entre 2003 y 2018

Financiamiento principal (59%)

- Reino Unido – DFID (€ 72,9 millones)
- Médicos Sin Fronteras (€ 65,8 millones)
- España – AECID (€ 12 millones)
- Suiza – SDC (€ 10,4 millones)
- Otras fundaciones privadas - Rockefeller, Slim, Starr (€ 3 millones)

Financiamiento de cartera (15%)

- Holanda – DGIS (€ 17 millones)
- Francia – AFD & MAEE (€ 14,3 millones)
- Alemania – KfW & GTZ (€ 9 millones)
- Brasil – Ministerio de Salud (€ 0,4 millones)

Financiamiento de proyectos (26%)

- Bill & Melinda Gates Foundation (€ 44,1 millones)
- UNITAID (€ 13,1 millones)
- Wellcome Trust (€ 4,3 millones)
- Unión Europea – FP5, 6, 7 & EDCTP (€ 4,4 millones)
- Medicor Foundation (€ 2,3 millones)
- Estados Unidos – NIH/NIAID (€ 1,87 millones)
- Suiza – República y Cantón de Ginebra (€ 1,7 millones)
- The Global Fund – AMFm (€ 0,5 millones)

Objetivo:
400
millones
de euros

Hasta la
actualidad*:
277
millones
de euros

* Noviembre de 2013

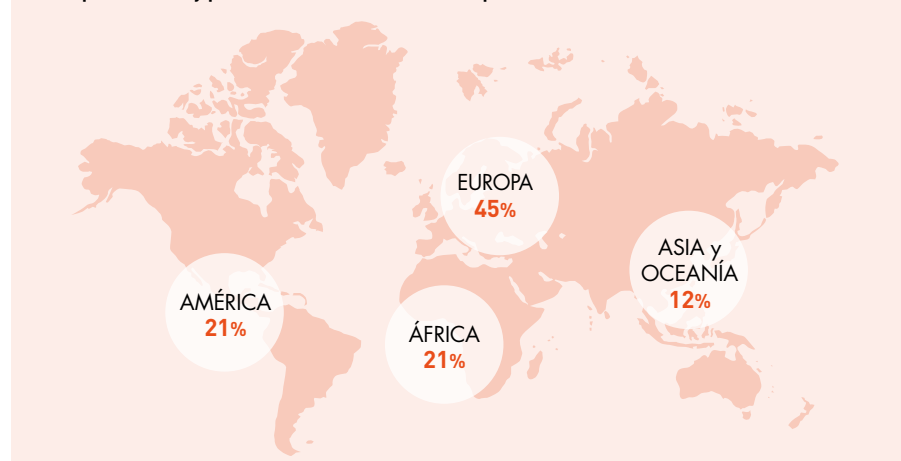
capacidades y la experiencia específicas de los socios para implementar proyectos en todas las etapas del proceso de I+D, al integrar capacidades de: el ámbito académico; las instituciones de investigación del sector público, particularmente en países endémicos con enfermedades olvidadas; las compañías farmacéuticas y biotecnológicas; las organizaciones no gubernamentales, incluidas otras PDP (por las siglas en inglés de Product Development Partnership); y los gobiernos a nivel mundial. De esta forma, DNDi controla cada fase del proceso de desarrollo del medicamento (desde el descubrimiento

del mismo y la investigación preclínica, hasta los estudios clínicos y los estudios de implementación a gran escala) al articular múltiples alianzas, asegurando así la mejor alineación posible de socios en el cumplimiento de los objetivos establecidos en el TPP. Al hacerlo, DNDi sirve como conducto de información entre los socios y ha sido un instrumento en el fortalecimiento de las redes intersectoriales.

Los últimos 10 años de experiencia han demostrado que un modelo de I+D virtual puede tener éxito en una estrategia que busca, en paralelo, un impacto relativamente rápido en la salud para poblaciones que lo necesitan y una solución sostenible a largo plazo, que requiere un modelo integral para la administración de la colaboración norte-sur y sur-sur.

Esto demanda dos componentes esenciales. Por un lado participación dinámica y constante de las autoridades y de los socios en países endémicos con enfermedades olvidadas para ayudar a definir las prioridades y facilitar la implementación de nuevas herramientas. Por el otro, alianzas innovadoras con compañías farmacéuticas y biotecnológicas, e instituciones académicas a través del otorgamiento de licencias de PI innovadoras. El objetivo aquí es acceder a las fuentes de conocimiento y así identificar nuevos compuestos químicos potenciales y, en última instancia, reducir el costo del desarrollo. (vea diversos casos de estudio sobre costo del desarrollo, páginas 8; 9; 11; 19; 21).

Principales socios y proveedores de servicio de I+D por continente (2012)



UN ABORDAJE DE I+D EN DOS VERTIENTES: ATENDER NECESIDADES URGENTES Y DESARROLLAR TRATAMIENTOS TOTALMENTE NUEVOS

Según el Plan de Negocios 2011-2018 de DNDi⁽⁵⁾, el objetivo principal de la iniciativa es disponibilizar entre 11 y 13 tratamientos nuevos para pacientes olvidados antes de 2018 (incluidos los seis tratamientos ya desarrollados) al desenvolver nuevas fórmulas y asociaciones de medicamentos existentes y construir un desarrollo sólido con nuevos medicamentos que mejorarán de forma contundente las opciones de tratamiento existentes, lo que posiblemente pueda cambiar la forma en que los sistemas de salud tratan estas enfermedades.

Cuando DNDi surgió, se realizó un análisis exhaustivo y global de portafolios científicos y oportunidades de I+D para las enfermedades prioritarias para DNDi, junto a la evaluación de la urgencia por responder a las brechas existentes de I+D y las necesidades no satisfechas de los pacientes. Sobre la base de ese análisis, que determinaba las necesidades médicas y las oportunidades científicas, se adoptó una estrategia de I+D en dos frentes:

- Enfoque a corto plazo (+/- 5 años): basado en la optimización de los medicamentos existentes para abordar las necesidades más urgentes de los pacientes.
- Enfoque a largo plazo (+/- 6 a 15 años): dirigido al desarrollo de tratamientos completamente nuevos, con el potencial de cambiar el control médico de estas enfermedades en el futuro y de fomentar programas de control o eliminación sostenibles para ciertas enfermedades olvidadas. Estos pueden ser entidades químicas completamente nuevas, conocidas como new chemical entities (NCE por sus siglas en inglés) u otras soluciones innovadoras para problemas de salud existentes.

En las primeras etapas del proceso de I+D (es decir, las actividades de descubierta que abarcan la selección, la fase de evaluación y optimización de los componentes y las actividades preclínicas), DNDi identifica las mejores oportunidades científicas y las organizaciones e instituciones más efectivas, las reúne, a menudo en consorcios, para alcanzar objetivos altamente enfocados bajo la supervisión de los líderes del proyecto. En las últimas etapas del proceso de I+D (es decir, el desarrollo clínico) el personal de DNDi trabaja de cerca con los socios, particularmente dentro de las redes de investigación clínica o “plataformas”

para llevar a cabo estudios en contextos difíciles y para preparar el terreno para el registro y la implementación de los productos de salud.

TRES ILUSTRACIONES DE ENFOQUES A CORTO PLAZO PARA ABORDAR NECESIDADES INMEDIATAS

Durante la inversión en el descubrimiento de medicamentos a largo plazo para nuevas entidades químicas, la necesidad de responder a las demandas urgentes de los pacientes, guía la estrategia a corto plazo, con el enfoque en la mejora de los tratamientos existentes. Esta estrategia tiene el objetivo de proporcionar innovaciones para poblaciones olvidadas con la mayor rapidez posible, especialmente oportunidades que otros no pueden o no desean aprovechar.

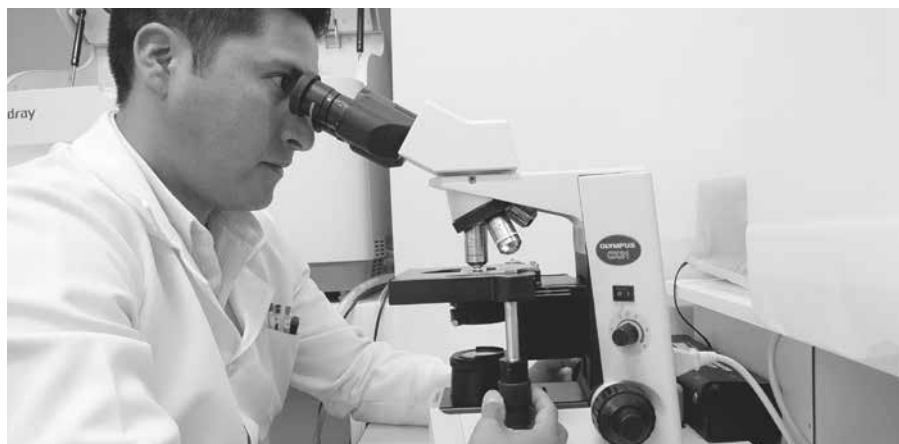
Esta estrategia a corto plazo ha conducido a mejoras en términos de seguridad, reducción de la duración del tratamiento y disminución en el número de inyecciones, al combinar medicamentos existentes con el fin de facilitar la implementación del tratamiento para los pacientes y clínicos, y al dejar a un lado el uso de tratamientos antiguos y tóxicos (por ejemplo, uso de melarsoprol para tratar la enfermedad del sueño). En general, esta estrategia, que es menos riesgosa en términos de desarrollo científico y menos costosa que desarrollar NCE, requiere estudios preclínicos mínimos, si corresponde, seguidos por el desarrollo clínico y, finalmente, el desarrollo o la extensión de un dossier regulatorio.

Esta fue una de las principales fallas del modelo farmacéutico predominantemente impulsado por el mercado, que no pudo invertir en el cambio del propósito o la combinación de los tratamientos existentes debido a la falta del retorno de la inversión y el menor enfoque en las necesidades reales de los pacientes, a pesar del costo de desarrollo relativamente bajo. Desde 2003, gracias a los conocimientos y el amplio campo de experiencia de los socios fundadores, DNDi viene proporcionando innovaciones para la salud con beneficios médicos concretos para pacientes y sistemas de salud en general.

Aunque los seis tratamientos que se están implementando en la actualidad ilustran esto, tres de ellos serán detallados en este documento: el registro y la implementación de un tratamiento de combinación de dosis fija de artesunato y amodiaquina (ASAQ) para la malaria; el tratamiento combinado de nifurtimox y eflornitina (NECT) para la enfermedad del sueño; y el tratamiento de combinación de estiboglucanato sódico y paromomicina (SSG&PM) para kala-azar en África Oriental.

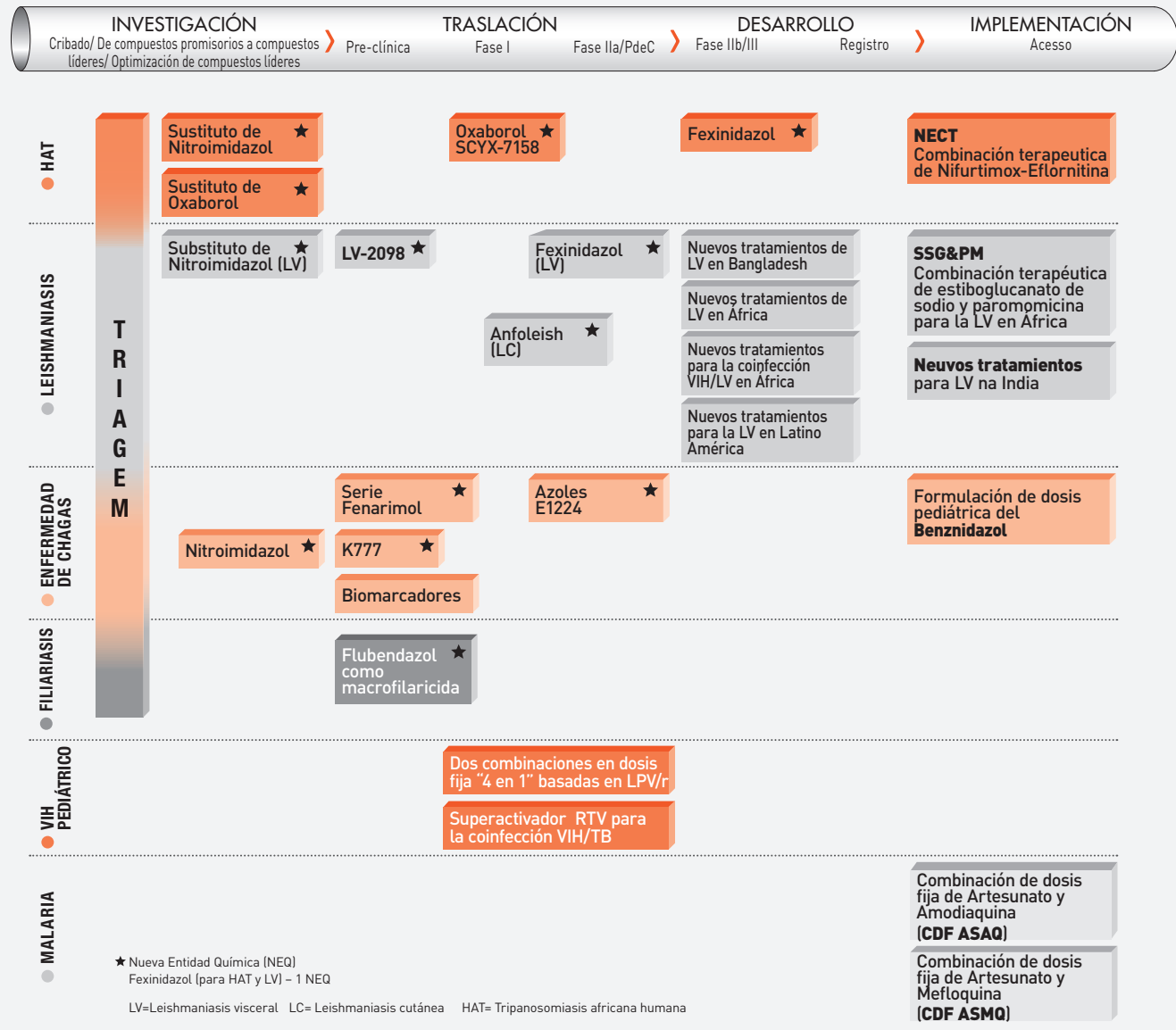
ASAQ: Un tratamiento de calidad, fácil de usar y realizado a través de una asociación innovadora

En 2001, en respuesta a la creciente a la falla de los tratamientos existentes para la malaria con cloroquina debido a la resistencia al medicamento, y para contener y controlar el avance de la resistencia al medicamento



(5) Cada cuatro años se revisa el plan de actividades de DNDi. El último plan de actividades se adoptó en 2011 por el período entre 2011 y 2018: http://www.dndi.org/images/stories/pdf_aboutDNDi/BusinessPlanWebSmall.pdf

Portafolio 2013



en las regiones endémicas con malaria, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el abandono global de la cloroquina y el uso de tratamientos de combinación basados en artemisina (ACTs, por sus siglas en inglés) como tratamiento de primera línea para malaria sin complicaciones, el *P. falciparum*. ASAQ Winthrop, la combinación de dosis fija (CDF) de artesunato (AS) y amodiaquina (AQ), fue el primer tratamiento proporcionado por DNDi en 2007 a través de una asociación innovadora con Sanofi-Aventis (en la actualidad, Sanofi), liderada por el consorcio FACT, que

incluye universidades, compañías biotecnológicas y otras organizaciones sin fines de lucro. ASAQ fue un avance importante para los pacientes, ya que ofrece un régimen de dosis más simple, de un comprimido por día (en lugar de uno y medio a cuatro comprimidos) durante tres días para bebés, niños y adolescentes, y dos comprimidos una vez por día (en lugar de ocho comprimidos) durante tres días para adultos. Además, ASAQ es especialmente apto para las necesidades de los niños, las principales víctimas de la malaria. Para optimizar la dosis para cada rango de edad y evitar la sobredosificación y subdosificación,

se pusieron a disposición cuatro presentaciones diferentes para bebés, niños pequeños, niños y adultos. La codificación por color ayuda a identificar las diferentes dosis, que también se pueden triturar fácilmente para administrarla con líquidos o alimentos semilíquidos si es necesario. Disponible a menos de USD 0,5 para los niños y USD 1 para los adultos, ASAQ se ha desarrollado como un bien público no patentado. Esto facilitó la transferencia de tecnología a un fabricante en Tanzania, en África, con el objetivo de asegurar una segunda fuente de tratamientos e incrementar la competencia para la reducción del precio.

Continúa en la pág. 9



ASQA FDC

EUR 12 MILLONES PARA DESARROLLAR Y SUPERVISAR LA IMPLEMENTACIÓN DE UN TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA PARA LA MALARIA

ASQA Winthrop, una combinación de dosis fija de artesunato (AS) y amodiaquina (AQ) fue el primer tratamiento desarrollado por DNDi en 2007. ASQA fue el resultado de una asociación innovadora entre DNDi y Sanofi realizada a través del consorcio FACT, iniciado en 2002. A la fecha, se han distribuido más de 250 millones de tratamientos a lo largo de África.

• **2001-2002.** Las directrices de la OMS recomiendan el uso de cuatro tratamientos de combinación basados en artemisinina (ACT, por sus siglas en inglés), incluida la combinación de AS+AQ para el tratamiento de malaria *P. falciparum* sin complicaciones. El consorcio FACT (Fixed-dose Artesunate Combination Therapy) se creó en 2002, inicialmente bajo el patronazgo de la Campaña de Acceso a Medicamentos de MSF y después de DNDi, en coordinación con la OMS/TDR, con el objetivo de desarrollar una combinación de dosis fija de AS+AQ para mejorar la adhesión al tratamiento y para que esté disponible en todos los países donde la resistencia a la amodiaquina es baja.

• **2003-2004.** El desarrollo farmacéutico y clínico envuelve a diversos grupos académicos en Europa, África y Asia, compañías biotecnológicas en Europa, a MSF y al TDR. Un estudio clínico de referencia se realiza a través de un ensayo de campo de Fase III en Burkina Faso para evaluar la eficacia y tolerabilidad (750 niños menores de 5 años de edad).

• **2005.** Acuerdo de colaboración firmado con Sanofi (luego, Sanofi-Aventis) para desarrollar ASQA en cuatro embalajes diferentes, con dosificación en función de su peso y sobre la base de la fórmula original desarrollada por DNDi. FDC combina dos ingredientes activos en un único comprimido. Sanofi, a cargo del desarrollo industrial y la implementación, se

compromete a vender el producto al costo (menos de USD 1 para adultos y USD 0,5 para niños en el sector público). Otras cláusulas incluyen, por ejemplo, que ASQA no debe ser patentado.

• **2007.** El primer registro se obtiene en Marruecos, donde el producto es fabricado en la planta Sanofi.

• **2008-2010.** La OMS precalifica a ASQA en 2008, lo que facilita la implementación a través del Fondo Global y otras vías internacionales. En 2010, ASQA obtiene la autorización de la OMS para el plazo de validez de tres años del producto, lo que le da la vida útil más prolongada entre los tratamientos precalificados basados en artemisinina de FDC disponibles para la malaria.

• **2010-2011.** Más de 80 millones de tratamientos se distribuyen a finales de 2010 en 30 países africanos con una capacidad de producción anual de hasta

50 millones. En asociación con Sanofi, MMV y los Programas de Control Nacional de la Malaria, se obtiene información de alta calidad sobre la eficacia y seguridad de ASQA en el campo, como parte del primer Plan de Control de Riesgo presentado ante la OMS y el primero de la historia en establecerse completamente en África. DNDi, en colaboración con MSF y Epicentre, administra dos instalaciones en Liberia.

• **2011-2013.** DNDi evalúa y comienza a trabajar para viabilizar la transferencia de tecnología a un segundo fabricante en África, Zenufa, en Tanzania, para asegurar una segunda fuente de ASQA.

• **Noviembre de 2013.** Más de 250 millones de tratamientos han sido distribuidos en 31 países africanos.



DESARROLLO

Fase III Precalificación

2003 / 2008

La función de DNDi:

- Desarrollo farmacéutico que incluye un estudio de Fase III (con 750 pacientes, Burkina Faso)
- Dossier de preparación para registro del medicamento
- Preparación de dossier de precalificación ante la OMS

Socios principales y proveedores de servicios:

OMS/TDR; MSF; KEMRI (Kenia); Universidad de Oxford (Reino Unido)/ Universidad Mahidol (Tailandia); TROPICAL, Universidad Bordeaux (Francia); Cardinal Health (Francia); Ellipse Pharma (Francia); Universidad Sains Malaysia (USM) (Malasia); Rottendorf Pharma (Alemania); Créapharm (Francia); CNRFP (Burkina Faso); Sanofi (Francia); Bertin Pharma (Francia)

EUR 7 Millones



IMPLEMENTACIÓN

Acceso y transferencia de tecnología

2009 / 2014

La función de DNDi:

- Apoyar la implementación y el acceso en los países
- Post-registro que incluye un estudio de Fase IV, 1.300 pacientes en total en Liberia dentro del plan de control de riesgo (liderado por Sanofi y MMV)

Socios principales y proveedores de servicios:

Sanofi (Francia); Medicines for Malaria Venture (MMV) (Suiza); Programas Nacionales de Control de la Malaria en países africanos; ICMR (India); Institut de Recherche pour le Développement (IRD) (Senegal); MSF & Epicentre; KATH & AMFm (encuesta de implementación de ASQA en Ghana)

EUR 3 Millones

La función de DNDi:

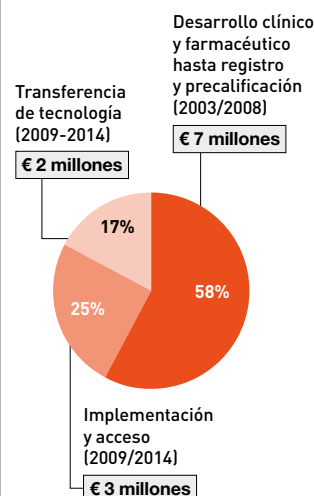
- Apoyo para transferencia de tecnología en África
- Implementación y acceso

Principales socios y proveedores:

Zenufa (Tanzania); Aedes (Bélgica); Bertin Pharma (Francia); OTECI (Francia); Sanofi (Francia)

EUR 2 Millones

COSTOS ASQA 2003-2014





NECT

EUR 6,8 MILLONES PARA DESARROLLAR UNA OPCIÓN DE TRATAMIENTO MEJORADA PARA LA ENFERMEDAD DEL SUEÑO

En 2009, el tratamiento de combinación de nifurtimox y eflornitina (NECT) se agregó a la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. NECT fue la primera mejora de tratamiento desarrollada en 25 años para la etapa avanzada de enfermedad del sueño. El desarrollo de NECT es el resultado de fuertes asociaciones a lo largo de un período de seis años, principalmente entre los miembros de la Plataforma HAT.

• **2003-2008.** El proyecto NECT comienza en 2003 como estudio de MSF y Epicentre en un centro único en la República del Congo (Brazzaville), basado en la eficacia de la eflornitina desarrollada en 1981 para la enfermedad del sueño y el agregado de nifurtimox, previamente desarrollado para la enfermedad de Chagas. El estudio se extiende en 2004 a lugares adicionales en la República Democrática del Congo (RDC) a través de DNDi en colaboración con el programa nacional de control de HAT de la RDC (PNLTHA) y MSF, pasando a ser un estudio multicéntrico que reclutó 287 pacientes. El estudio finalizó en 2008.

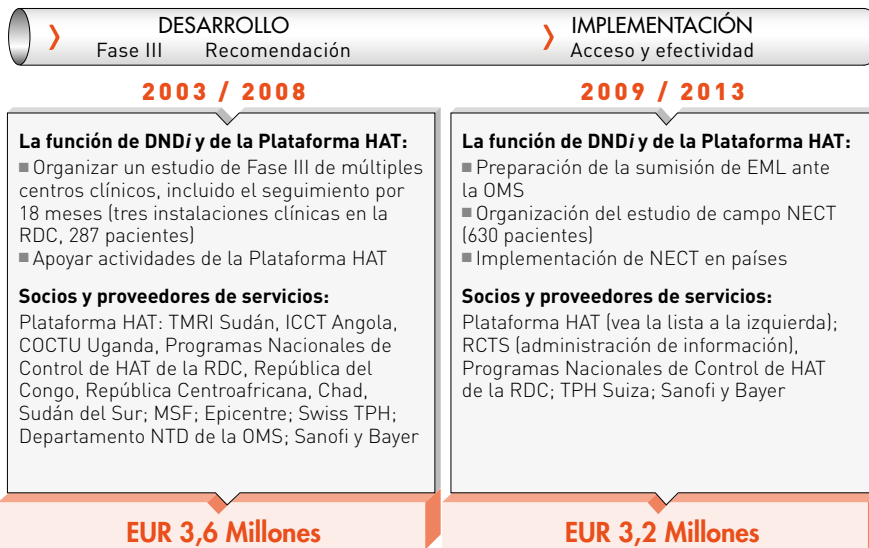
• **2009.** La OMS incluye al NECT en la Lista de Medicamentos Esenciales (EML, por sus siglas en inglés) y afirma que NECT se puede usar para tratar pacientes con HAT en etapa final y proporciona una oportunidad para mejorar el control de los casos de HAT. NECT demuestra ser tan efectivo y seguro como la anterior monoterapia estándar con eflornitina,



pero es más fácil de usar, con una menor cantidad de infusiones intravenosas de eflornitina (14 en lugar de 56) y un período de tratamiento más corto (10 días en lugar de 14). También demostró ser mucho más seguro que melarsoprol, el medicamento que se usaba anteriormente, pero que era altamente tóxico y a base de arsénico que mata al 5% de los pacientes tratados. Era usado en el 50% de los pacientes en 2008. Durante este mismo año, la RDC ordena los primeros kits de

NECT para tratar pacientes. Mientras tanto, DNDi inicia el estudio de "campo de NECT" (Fase IV) para documentar la seguridad y facilidad de uso de NECT en condiciones de la vida real, en poblaciones específicas como niños y mujeres embarazadas y que amamantan (se incluyó un total de 630 pacientes).

• **2011-2012.** Doce países africanos, que representan el 99 % de los casos de HAT informados, agregan NECT a sus listas de medicamentos nacionales esenciales (Angola, Camerún, República Centroafricana, Chad, República Democrática del Congo, República del Congo, Guinea Ecuatorial, Guinea Conakry, Gabón, Costa de Marfil, Sudán del Sur y Uganda). Para finales de 2012, 96 % de los pacientes con HAT *T.b. gambiense* en estado terminal en países endémicos reciben el tratamiento de NECT, con lo cual prácticamente se elimina el uso de melarsoprol para este tipo de HAT.



El costo total del desarrollo de NECT, incluido el estudio de Fase III (2003-2008) y el estudio de campo de NECT (2009-2013) fue de EUR 6,8 millones (desde diciembre de 2013) abarcando todos los ensayos clínicos.

Esto se desglosa de la siguiente forma: los costos de desarrollo clínico para el estudio inicial de NECT sumaron EUR 3,6 millones, incluidas las actividades de apoyo de la Plataforma HAT. Las actividades de implementación, incluido el campo NECT, sumó EUR 3,2 millones. Además, DNDi refaccionó y equipó las tres instalaciones clínicas para asegurar el cumplimiento de los estándares internacionales de Buenas Prácticas Clínicas (GCP, por las siglas en inglés de Good Clinical Practice).

Estos costos de desarrollo no incluyen contribuciones en especie de los socios, en particular el estudio inicial realizado por MSF en 2003 y 2004 en la República del Congo y su apoyo para los estudios clínicos, ni incluyen las donaciones de medicamentos realizadas por Sanofi y Bayer a través del departamento NTD de la OMS.

NECT: Un tratamiento mejorado para eliminar un medicamento a base de arsénico

Agregado a la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS en 2009, el tratamiento de combinación de nifurtimox y eflornitina (NECT) fue el primer tratamiento nuevo en 25 años contra la enfermedad del sueño. El tratamiento de combinación consiste en una administración conjunta simplificada de dos medicamentos existentes, nifurtimox oral y eflornitina

inyectable, lo cual reduce el número total de infusiones intravenosas de eflornitina de 56 a 14 y disminuye la hospitalización de 14 días a 10. Con dos infusiones diarias, administradas durante el día (en lugar de cuatro veces, una vez cada seis horas), NECT fue inmediatamente más fácil de usar e hizo que el nuevo tratamiento sea mucho más apto para pacientes y profesionales médicos en localidades remotas y de pocos recursos económicos donde se presenta la enfermedad.

Además, este tratamiento mejorado llegó para reemplazar el medicamento tóxico basado en arsénico que se usaba ampliamente: melarsoprol. Este último mataba aproximadamente al 5 % de los pacientes que debía curar y, hasta hace poco, todavía se usaba en el 50 % de los pacientes con HAT en estado terminal. También disminuyó el costo total del tratamiento de EUR 554 a EUR 288, aunque esto tiene un impacto genuino menor en el acceso, ya que el tratamiento se dona en la actualidad a través de la OMS⁽⁶⁾.

(6) 'Update on field use of the available drugs for the chemotherapy of human African trypanosomiasis.' Por P. P. Simarro et al. Parasitology. Volumen 139, Edición 07, junio de 2012, págs. 842-846, DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0031182012000169>.

La OMS ha diseñado y distribuye el kit de tratamiento de NECT “listo para usar” en colaboración con MSF Logistique, con donaciones de los dos medicamentos realizadas por Bayer y Sanofi; y con financiamiento para la distribución otorgado por Sanofi. Por lo tanto, NECT es gratuito para los pacientes. El kit contiene los medicamentos y materiales necesarios para la adecuada administración de NECT, con cuatro tratamientos completos en un paquete de 36 kg – en comparación con dos tratamientos completos por kit con efornitina utilizada en la monoterapia.

A pesar de las principales mejoras incorporadas por NECT, se debe mencionar que aún está lejos de ser óptimo en términos de hacer que el tratamiento sea altamente accesible en lugares muy remotos.

SSG&PM: Recomendado por la OMS como tratamiento de primera línea de kala-azar o leishmaniasis visceral (LV) en África Oriental

Debido a las diversas limitaciones como la toxicidad, la dificultad de uso y el alto costo de los medicamentos existentes, el tratamiento de kala-azar en África es complejo. El estiboglucanato de sodio (SSG), un medicamento relativamente tóxico que requiere un régimen diario de inyecciones dolorosas durante 30 días, fue el tratamiento principal en África Oriental durante décadas. Otros medicamentos, como la paromomicina (PM) y la miltefosina, no estaban registrados ni disponibles en la región. En 2004, DNDi y la Plataforma de África Oriental para la Leishmaniasis (LEAP, por sus siglas en inglés de Leishmaniasis East Africa Platform) se embarcaron en un programa de desarrollo clínico con dos objetivos: extender geográficamente todos los tratamientos para kala-azar disponibles en la actualidad, y desarrollar entre uno y dos tratamientos nuevos de combinación. En 2010, el primer tratamiento combinado dio sus frutos a través de la siguiente investigación clínica: SSG&PM. El estudio involucró más de 1.100 pacientes y demostró que una combinación a corto plazo de PM (15mg/kg/día) y SSG (20mg/kg/día) tenía un perfil de seguridad y eficacia similar al tratamiento estándar de monoterapia de SSG durante 30 días. En 2010, el Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de la Leishmaniasis recomendó SSG&PM como tratamiento de primera línea para la enfermedad en África Oriental. Este fue un gran avance en la prolongación del uso de ambos medicamentos en la región y en la reducción de los costos y la duración del tratamiento.

EL ROL DE LIDERAZGO ES FUNDAMENTAL POR PARTE DE LOS PAÍSES ENDÉMICOS

Muchos expertos y varios informes clave⁽⁷⁾ han confirmado que la sostenibilidad de la I+D de la salud depende del compromiso y liderazgo de los países en vías de desarrollo donde se presentan las enfermedades olvidadas. Estos países tienen un rol esencial en la definición de las necesidades y el establecimiento de las prioridades de I+D, al igual que en la investigación y el diseño de las políticas nacionales adecuadas para asegurar el acceso al tratamiento para sus poblaciones.

AUNQUE SEAN FRÁGILES, ESTAS EXPERIENCIAS ESTÁN ABRIENDO CAMINOS PARA EL LIDERAZGO POR PARTE DE LOS PAÍSES ENDÉMICOS.

Un componente clave del modelo de DNDi ha sido el compromiso de utilizar y fortalecer las capacidades de investigación en países endémicos, en lugar de basarse en la experiencia de los países con muchos recursos. Al establecer plataformas de investigación clínica regionales y aprovechar las capacidades existentes en los países afectados, DNDi tiene el objetivo de apoyar e incrementar el liderazgo de los países endémicos en el campo de la I+D en materia de salud. Se ha implementado plataformas de investigación específicas por enfermedades “foco” (kinetoplastidas) para apoyar las actividades de desarrollo clínico. Estas plataformas unen actores clave en cada región para llevar a cabo las actividades clínicas necesarias para alcanzar el registro y la adopción por parte de todos los protagonistas involucrados del país. Las plataformas trabajan para definir las necesidades de los pacientes, capacitar a los investigadores clínicos, realizar estudios clínicos, facilitar

el registro y acelerar la implementación. Han alcanzado hitos importantes, como por ejemplo, la entrega rápida de SSG&PM para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en África Oriental, gracias a la Plataforma LEAP (vea el recuadro a continuación y el estudio de caso en la página 11). La Plataforma de Investigación Clínica de Chagas participó en tres estudios clínicos importantes para la enfermedad de Chagas en Argentina y Bolivia. La Plataforma HAT, establecida en 2005, fue decisiva en el desarrollo del tratamiento NECT, bajo el liderazgo de la OMS que fomentó su implementación. En la actualidad, los miembros de la Plataforma HAT tienen un papel central en la realización de estudios clínicos para un nuevo candidato de medicamento contra la enfermedad del sueño. Estas experiencias, basadas en alianzas entre socios, plataformas y diferentes redes regionales aún son frágiles debido a la limitación de los recursos humanos y del financiamiento sostenible. No obstante, están preparando el camino hacia un mayor nivel de propiedad y responsabilidad, e incrementando el rol que tienen los expertos y socios de países endémicos en las tareas para superar los desafíos de realizar estudios clínicos en áreas alejadas y diseñar estrategias para asegurar un beneficio médico rápido para los pacientes.

DESAFÍOS AL REALIZAR ESTUDIOS CLÍNICOS EN ÁREAS REMOTAS

Desde 2003, DNDi, las plataformas de investigación clínica y otros socios han realizado de forma conjunta 25 estudios clínicos en cinco áreas de enfermedades (malaria, leishmaniasis visceral o kala-azar, y leishmaniasis cutánea, enfermedad del sueño, enfermedad de Chagas y VIH pediátrico) con un promedio reciente de 10 estudios clínicos realizándose de forma simultánea en un momento determinado.

Continúa en pág. 12

Plataformas de investigación clínica para fortalecer la capacidad de I+D sostenible

DNDi ha ayudado a establecer tres plataformas clínicas: la Plataforma de África Oriental para la Leishmaniasis (LEAP) en Kenia, Etiopía, Sudán y Uganda; la Plataforma de Tripanosomiasis Africana Humana (HAT) en la República Democrática del Congo, Angola, República Centroafricana, Chad, República del Congo, Sudán, Sudán del Sur y Uganda; y la Plataforma de Investigación Clínica de Chagas en Brasil, Bolivia, Argentina, México y muchos otros. Estas plataformas unen investigadores clínicos, ministerios de salud, programas de control de enfermedades, ONGs y la OMS a través de redes regionales que ayudan a fortalecer la capacidad de investigación y la implementación de tratamientos en países endémicos. DNDi tiene sedes en Kinshasa (RDC), Nairobi (Kenia) y Río de Janeiro (Brasil) que apoyan estas plataformas.

Las actividades de capacidad apoyadas por DNDi pueden incluir la construcción y renovación de pabellones hospitalarios, clínicas y puestos sanitarios; la renovación y el reequipamiento de laboratorios clínicos; la capacitación del personal del servicio médico con un énfasis particular en la construcción de la experiencia en la metodología y conducta de los estudios clínicos, buenas prácticas clínicas y ética, tratamiento y evaluación de pacientes, diagnóstico preciso y seguimiento parasitológico y de seguridad.

(7) Como ejemplo: Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Informe de la Comisión en Macroeconomía y Salud. OMS, 2001.

**SSG&PM****EUR 11,5 MILLONES PARA DESARROLLAR UN NUEVO TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN PARA KALA-AZAR EN ÁFRICA CON LA PLATAFORMA DE ÁFRICA ORIENTAL PARA LA LEISHMANIASIS (LEAP)**

Creada en 2003 en Khartoum, Sudán, LEAP es una plataforma de investigación médica y de colaboración regional enfocada en la leishmaniasis visceral (kala-azar) en África Oriental. La plataforma está dirigida de forma conjunta por el Instituto de Investigación Médica de Kenia (KEMRI); la Facultad de Medicina de la Universidad Addis Abeba, Etiopía; el Instituto de Enfermedades Endémicas de la Universidad de Khartoum, Sudán; la Universidad de Makerere, Kampala, Uganda; DNDi; Médicos Sin Fronteras (MSF), y otros socios que trabajan con kala-azar en África Oriental. El secretariado de la LEAP está coordinado por la oficina regional de África de DNDi en Nairobi, Kenia.

En la actualidad, LEAP está formada por aproximadamente 60 miembros individuales, que representan más de 20 instituciones que abarcan un espectro de organizaciones de investigación clínica y control de enfermedades que trabajan en países con endemias de leishmaniasis en África Oriental. Los socios de LEAP realizan reuniones dos veces al año en cada país miembro, de forma rotativa, para revisar el estado de los estudios clínicos en curso y debatir acerca de las necesidades de los pacientes y la estrategia de control regional de kala-azar. Los objetivos de la plataforma son los siguientes: fortalecer las capacidades de la investigación clínica local; servir como base para la colaboración educativa continua entre países en África Oriental, al igual que para la estandarización de procedimientos y prácticas dentro de los límites de las regulaciones locales; y evaluar, validar y facilitar la implementación de los nuevos tratamientos para kala-azar en la región. En líneas generales, en diez años, LEAP ha contribuido a la inscripción de más de 1.500 pacientes en estudios clínicos, el tratamiento de casi 3.000 pacientes fuera de estudios clínicos, y el seguimiento de 3.000 pacientes en estudios de farmacovigilancia de Fase IV.

• **Fortalecimiento de la capacidad local**
Dada la falta de instalaciones y conocimientos en la región cuando comenzaron los estudios en 2004, había una necesidad significativa de construcción de capacidad local para que los estudios se puedan llevar a cabo de forma efectiva. DNDi y LEAP construyeron Centros de Investigación y Tratamiento de la Leishmaniasis (LTRC) con 24 camas en dos hospitales de Etiopía, que se dedican a tratar pacientes con kala-azar y realizar estudios clínicos. Estos incluyen un espacio de laboratorio para pruebas de diagnóstico y también se usan para enseñar a los estudiantes de medicina. Se reformaron tres instalaciones existentes en Uganda, Kenia y Sudán. Entre julio de 2004 y junio de 2011, un total de 442 personas se beneficiaron

de las sesiones de capacitación, incluidos cursos sobre estándares GCP y GLP, administración de estudios y datos, supervisión clínica, farmacovigilancia y audiometría. Otras 14 personas han emprendido estudios de grado o diplomaturas mayores en instituciones locales o internacionales. El Centro de Datos de DNDi/LEAP se creó en 2004, cuando se estableció el primer estudio clínico en la región. El Centro de Datos es responsable de la creación y el mantenimiento de la administración de datos y los análisis estadísticos, que alcanzan los estándares ICH GCP. Los análisis se realizan en colaboración con la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres.

• **Estudios clínicos**

El mayor logro de la LEAP es el lanzamiento de SSG&PM, una nueva y mejorada opción de tratamiento para kala-azar, que el Comité Experto de la OMS sobre el Control de la Leishmaniasis recomendó como tratamiento de primera línea para pacientes en África Oriental, y que fue incluido en los lineamientos nacionales de Sudán, Sudán del Sur, Kenia, Uganda y Etiopía.

• **2003.** Debido a las diversas limitaciones como la toxicidad, la dificultad de uso y el alto costo de los medicamentos existentes, el tratamiento de kala-azar en África resulta complejo. SSG, un medicamento relativamente tóxico que requiere un régimen diario de inyecciones dolorosas durante 30 días, es el tratamiento principal en este momento. Otros medicamentos, como la paromomicina (PM) y la miltefosina, no están registrados ni disponibles en la región.

• **2004.** DNDi y LEAP establecen un programa de investigación clínica, basado en la experiencia de MSF en el tratamiento de pacientes con kala-azar con una combinación de SSG y PM. Este proyecto se inicia para registrar paromomicina en países de África Oriental y evaluar su uso por separado y en una combinación de

corto plazo con SSG como tratamiento mejorado para kala-azar.

• **2005-2006.** Fracaso de la paromomicina en el la dosificación inicial probada en la monoterapia. Se realiza un estudio para determinar la dosis que debe usarse para reanudar el estudio original.

• **2008.** Se vuelve a la Fase II con una dosis aumentada de paromomicina para monoterapia y continuación del estudio de combinación.

• **2010.** LEAP completa este estudio clínico de múltiples centros en varios países patrocinado por DNDi en Kenia, Etiopía, Sudán y Uganda. El estudio recluta a más de 1.100 pacientes con kala-azar y demuestra que una combinación a corto plazo de PM (15mg/kg/día) y SSG (20mg/kg/día) tiene un perfil de seguridad y eficacia (eficacia superior al 90% a los 6 meses e seguimiento post-tratamiento) similar al tratamiento estándar de monoterapia de SSG durante 30 días. Se deja de investigar la paromomicina como monoterapia. El Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de la Leishmaniasis recomendó SSG&PM como tratamiento de primera línea para kala-azar en África Oriental. Sudán es el primer país en aplicar la recomendación e implementar SSG&PM para tratar pacientes.

• **2011.** Se inicia un estudio de farmacovigilancia para supervisar la seguridad y efectividad de SSG&PM con los ministerios de salud de los países de la LEAP y MSF en 2011, que se completa en 2013.

**DESARROLLO Y RECOMENDACIÓN**

Fase II

Fase III

2003 / 2010**La función de DNDi y LEAP:**

- Realizar estudios de múltiples centros de Fase II y Fase III en cuatro países de África
- Apoyar las actividades de la LEAP
- Preparar y rehabilitar centros de estudios clínicos

Socios y proveedores de servicios

OMS/TDR; MSF; KEMRI; Universidad de Oxford/Universidad Mahidol (Tailandia); Tropic of University Bordeaux (Francia); Cardinal Health (Francia); Ellipse Pharma (Francia); Universidad Sains Malaysia (USM) (Malasia); Rottendorf Pharma (Alemania); Créapharm (Francia); Institut de Recherche pour le Développement (IRD) (Senegal); CNRFP (Burkina Faso); Sanofi (Francia); Bertin Pharma (Francia)

EUR 9,3 Millones**IMPLEMENTACIÓN**

Acceso

2011 / 2013**La función de DNDi y LEAP:**

- Organizar un estudio de implementación de Fase IV en cuatro países

Socios y proveedores de servicios

LEAP, KEMRI, Kenia; IEND, Universidad de Khartoum, Sudán; Universidad de Makerere, Uganda; Universidad de Addis Abeba, Etiopía; Universidad Gondar, Etiopía; LSHTM, Reino Unido; Slotervaart Hospital, Instituto de Cáncer de Holanda; KIT, Holanda; Ministerios de Salud de Etiopía, Sudán, Kenia y Uganda; MSF; i+ solutions, Holanda; OWH/PATH, Estados Unidos; Gilead; IDA Foundation, Holanda; Torkke & Dreyer, Suiza

EUR 2,2 Millones

A la fecha, más de 33.000 pacientes se han inscrito en estudios clínicos y de farmacovigilancia en proyectos de DNDi o directamente vinculados a ellos⁽⁸⁾. Debido a la ubicación alejada de las instalaciones clínicas, DNDi fomenta mejoras en la infraestructura de la investigación clínica y otras renovaciones para que los pacientes puedan acceder a instalaciones de estudios clínicos cercanas a los lugares en los que viven. Estas capacidades de investigación clínica en lugares remotos han generado un número mayor de pacientes que acceden a los tratamientos: un total de 7.700 pacientes que no pudieron incluirse en los estudios debido a los estrictos

criterios de acceso, recibieron el mejor tratamiento posible para su respectiva enfermedad como resultado indirecto del estudio⁽⁹⁾. Se realiza una amplia capacitación sobre la conducta y la ética de los estudios clínicos para el personal médico a través de las plataformas de investigación clínica. Solo los investigadores regionales y las organizaciones médicas tienen la experiencia para contribuir al desarrollo clínico en las condiciones reales en las cuales las enfermedades foco de DNDi tienen mayor prevalencia. Por ejemplo, un estudio controlado de fase II, aleatorio (randomized) y doble ciego, evaluando la seguridad y eficacia del medicamento candidato

oral E1224 contra la enfermedad de Chagas fue el primer estudio de ese tipo en realizarse en Bolivia, ejemplificando el fortalecimiento de la capacidad de investigación y la conducta de un estudio clínico estándar internacional en un país con recursos limitados en desarrollo (vea el cuadro, página 15).

Todos los estudios patrocinados por DNDi cumplen con los estándares internacionales de ética y calidad, y se realizan en regiones endémicas con enfermedades olvidadas (excepto los estudios de Fase I) en colaboración con socios locales, al igual que con el apoyo de grupos internacionales como MSF.

¿CUÁLES HAN SIDO LOS BENEFICIOS PARA LOS PACIENTES OLVIDADOS?

ASAQ para malaria, disponible desde 2007:

- Combinación de dosis fija de artesunato (AS) y amodiaquina (AQ) que simplifica la dosis y es más económico que medicamentos comparables debido a su producción genérica
- Desarrollado e implementado en asociación con Sanofi y el consorcio FACT
- Registrado en 31 países en África más India, Bangladesh y Colombia
- Precalificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008

Más de
250 millones
de tratamientos
distribuidos



ASMQ para malaria, disponible desde 2008:

- Combinación de dosis fija de artesunato (AS) y mefloquina (MQ), con la misma dosis y los beneficios de ASAQ
- Precalificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2012
- Registrado en Brasil en 2008; tecnología transferida con éxito de Farmanguinhos para Cipla Ltd, compañía de genéricos de India, seguido por el registro en India, Malasia y Myanmar
- Tratamiento de primera línea en un número de países del sureste asiático

Más de **500.000**
tratamientos
distribuidos



NECT para enfermedad del sueño, disponible desde 2009:

- Tratamiento de combinación de nifurtimox y eflornitina (NECT), primer tratamiento nuevo para la enfermedad del sueño en más de 25 años
- Simplifica el tratamiento en el campo y reemplaza el medicamento tóxico melarsoprol
- Disponible en los 12 países africanos donde se produce el 99 % de los casos
- En 2012, NECT se usa para tratar al 96% de los casos de enfermedad del sueño avanzados, en fase final, en países endémicos

Más de **13.000**
tratamientos
distribuidos

SSG&PM para kala-azar en África, puesto a disposición en 2010:

- El tratamiento de combinación de estiboglucanato sódico (SSG) y paromomicina (PM) reduce el costo total y la duración del tratamiento a casi la mitad en comparación con el uso de SSG solo
- SSG&PM se recomienda para el tratamiento de primera línea de kala-azar en África Oriental
- Aproximadamente 10.000 pacientes tratados en Sudán del Sur
- Disponible en Etiopía, Kenia, Sudán, Sudán del Sur y Uganda

23.000 pacientes
tratados en África
Oriental desde 2010



Conjunto de tratamientos de combinación para kala-azar en Asia, lanzado en 2011:

- Opciones de tratamiento simplificadas disponibles en India, Bangladesh y Nepal
- Estudio de farmacovigilancia de cuatro años en India y Bangladesh

Más de
6.000 pacientes
en estudio de
fármaco-vigilancia

(8) Se incluyeron más de 3.000 pacientes en los estudios clínicos de kala-azar, más 2.000 en un estudio de farmacovigilancia continuo; más de 1.000 pacientes en estudios de enfermedad del sueño; aproximadamente 500 en estudios de la enfermedad de Chagas; casi 4.000 en estudios de malaria, además de 23.000 en un gran estudio de farmacovigilancia en Brasil; y 80 inscritos en estudios de leishmaniasis cutánea.

(9) Casi 3.000 para kala-azar en África Oriental; 150 para kala-azar en India; casi 500 para enfermedad de Chagas en Bolivia; más de 150 para enfermedad del sueño y casi 4.000 para malaria.

EL LARGO CAMINO HACIA MEDICAMENTOS 'INNOVADORES' PARA ENFERMEDADES OLVIDADAS

La estrategia a corto plazo descrita ha proporcionado beneficios tangibles relativamente rápidos a los pacientes. Sin embargo, para cambiar radicalmente el curso de sus enfermedades objetivo y, en algunos casos, apoyar el control sostenible de la eliminación de ciertas enfermedades tropicales descuidadas según el Mapa de Ruta 2020 de la OMS⁽¹⁰⁾, DNDi ha realizado una importante inversión de EUR 51 millones desde 2003. Esta inversión cubre actividades de análisis y optimización de moléculas bioactivas (hits), para descubrir fármacos completamente nuevos y más adaptados. Un ejemplo de ello sería un tratamiento con un fármaco que solo debería administrarse por vía oral una vez al día y por una semana o menos.

EL PRINCIPAL DESAFÍO FUE OBTENER ACCESO A LAS BIBLIOTECAS DE COMPUESTOS PARA IDENTIFICAR NUEVOS DESCUBRIMIENTOS.

Tales 'terapias revolucionarias' – idealmente implementadas a nivel de atención primaria de la salud y/o de la comunidad en combinación con una simple herramienta de diagnóstico – tienen el potencial de transformar fundamentalmente la forma de tratar a los pacientes por su enfermedad, al apoyar la gestión del caso de manera individual y, potencialmente, las estrategias de eliminación de la enfermedad a gran escala. Asimismo, tales tratamientos aliviarían la carga colocada sobre los trabajadores de atención médica y reduciría el costo para los sistemas de salud. Por ejemplo, para la enfermedad del sueño, la 'caja de herramientas' actual para diagnosticar y tratar a pacientes posee limitaciones importantes. El uso complejo de la mayoría de las herramientas de diagnóstico y tratamiento, incluso con NECT (opción mejorada de tratamiento), limita su descentralización en centros rurales de salud. Sin embargo, nuevos diagnósticos y fármacos en el desarrollo clínico podrían mejorar en gran medida las capacidades de diagnóstico y tratamiento de los servicios rurales de atención médica. Una prueba de diagnóstico y un tratamiento oral para 'analizar y tratar' esta enfermedad

significaría una revolución para el sistema de salud, los profesionales de atención médica y los pacientes.

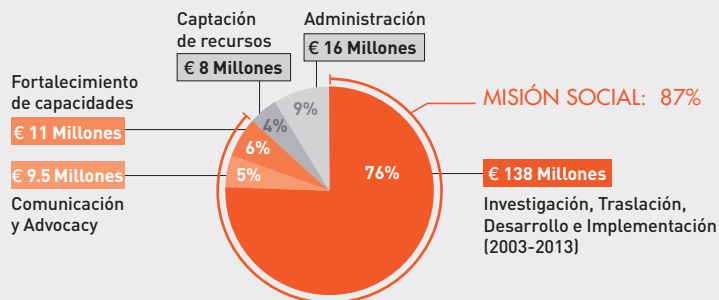
Sin embargo, el camino para entregar tales descubrimientos es largo, notablemente porque la I+D de enfermedades infecciosas está sujeta a tasas de deserción, lo que significa que por cada 1.000 'descubrimientos' solo uno se convertirá en un fármaco registrado (vea la figura en la página 20).

Al operar 'virtualmente', el desafío principal hace una década fue obtener acceso a buenas bibliotecas de compuestos, conocimientos y

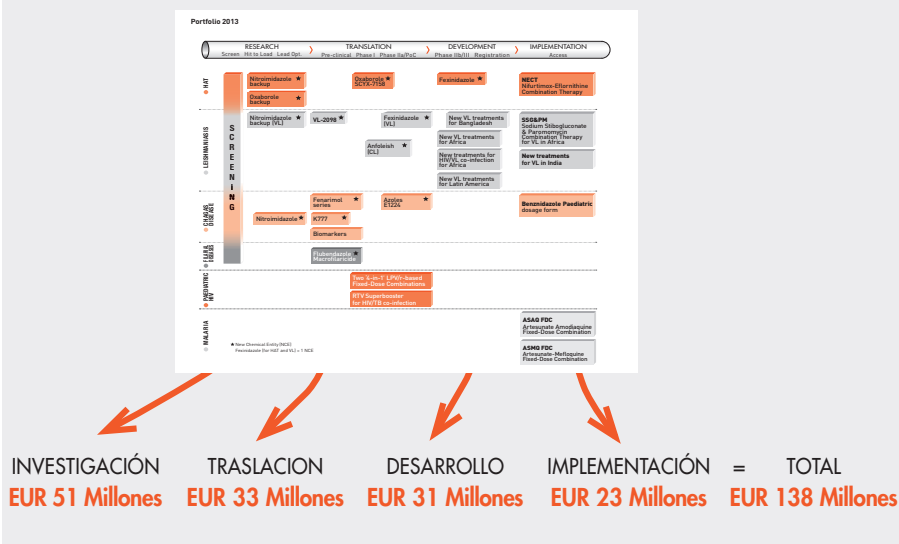
datos de socios públicos y privados para acelerar la innovación de la etapa inicial e identificar nuevas moléculas bioactivas (hits) o clases de compuestos interesantes.

La idea fue simple: combinar la experiencia de DNDi en parasitología y enfermedades kine- toplástidas con las capacidades destacadas de descubrimiento y desarrollo de fármacos en la industria y colaborar con grupos académicos líderes en el descubrimiento de fármacos, para identificar un gran número de candidatos pre-clínicos de alta calidad, agrupando recursos y evitando la duplicación de esfuerzos.

Gastos de DNDi de 2003 a 2013: EUR 182.5 millones
(Incluidos costos directos e indirectos)



Portafolio de DNDi: Costos por etapa de I+D
(incluidos costos directos e indirectos)

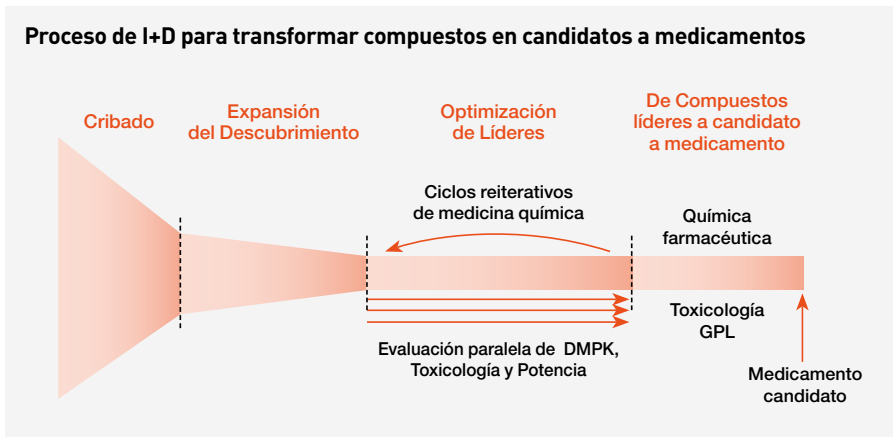


(10) Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: A roadmap for implementation. OMS, enero de 2012.

Con 12 NCE actualmente en desarrollo y dos fármacos completamente nuevos que ingresan a desarrollo clínico, DNDi ha alcanzado importantes hitos basados en sólidas asociaciones⁽¹¹⁾. De acuerdo al perfil del producto objetivo para cada tratamiento deseado, DNDi implementa tres estrategias diferentes para obtener activamente nuevos fármacos en diferentes etapas de desarrollo, las cuales serán descritas a continuación.

TAMIZAJE INTENSIVO DE BIBLIOTECAS DE COMPUESTOS

Inicialmente, DNDi construyó su cartera de kinoplástidos principalmente basándose en oportunidades derivadas de colaboraciones académicas y de biotecnología, que se identificaron a través de interacciones de redes y solicitudes de propuestas dentro de la comunidad científica. Este enfoque reveló una importante falta de 'descubrimientos' y 'prototipos' de alta calidad, alta tasa de abandono y capacidad limitada para la evaluación de compuestos en las áreas de enfermedad enfocadas por DNDi. Debido a esto se abordó un enfoque más pragmático con una estrategia de descubrimiento más estructurada que requirió, en particular, capacidad adicional para la identificación de objetivos, el desarrollo de ensayos, selección de alto rendimiento, selección de candidatos para los fármacos y el acceso a bibliotecas de compuestos de calidad con una destacada diversidad química. Se establecieron colaboraciones con instituciones como el Institut Pasteur de Korea y la Universidad de Dundee del Reino Unido para aumentar los ensayos de alto rendimiento (HTS, del inglés High-Throughput Screening) de grandes bibliotecas de compañías farmacéuticas. Para los análisis, el Instituto Suizo



de Salud Tropical y Pública (TPH Suiza), la Universidad de Amberes y la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (LSHTM) realizaron este trabajo por varios años, y aún continúan siendo centros de referencia. Recientemente, DNDi ha establecido un nuevo proyecto en un país endémico y emergente, en Brasil: LOLA (por las siglas en inglés de Lead Optimization Latin America), destinado a aprovechar y mejorar el potencial de investigación y desarrollo en la región.

Como resultado de estas inversiones, desde 2006, el aparato virtual de investigación para el descubrimiento de fármacos de DNDi ha analizado más de 1 millón de compuestos en tres ensayos de análisis y ha identificado 3.000 moléculas bioactivas.

La mayoría de los descubrimientos fallan en el segundo análisis debido a la falta de reproducibilidad, dificultad en el manejo químico o por toxicidad. En promedio, DNDi lleva de 10 a 20 nuevas moléculas a instancias de desarrollo por

enfermedad por año, con un índice de error de alrededor del 80-90 %. Entre los éxitos, se prevé que un 20-30 % pasará a la optimización de prototipos para convertirse en candidatos preclínicos. Hasta la fecha, se han identificado tres NCE como candidatos preclínicos, VL-2098, SCYX-7158 y BS967/1246 para leishmaniasis, tripanosomiasis africana y enfermedad del Chagas, respectivamente. El candidato para la enfermedad de Chagas fracasó durante el desarrollo preclínico y los otros dos aún están en desarrollo. SCYX7158 se basa en una nueva química de boro para el descubrimiento de fármacos certificada de una compañía de biotecnología de los EE. UU., Anacor, y se encuentra en el desarrollo de fin de Fase I. VL-2098 se identificó en colaboración con la Universidad de Auckland (Nueva Zelanda) y la Alianza Global para el Desarrollo de Fármacos contra la TB. Si los estudios preclínicos en curso son exitosos, ingresará en ensayos clínicos en 2015. Varias nuevas series que prometen buenas perspectivas se encuentran actualmente en optimización de prototipos para estas enfermedades. Finalmente, se han proporcionado otros prototipos a grupos de investigación como la Universidad de Dundee para aprovechar la investigación adicional y los fondos para investigación de enfermedades olvidadas.

Los esfuerzos iniciales de análisis de DNDi se enfocan en bibliotecas bien equipadas de compuestos de compañías farmacéuticas y de biotecnología. El obtener acceso a clases de compuestos con características similares a un fármaco de las compañías es esencial, ya que también ofrece acceso al conocimiento y experiencia asociados con la serie del compuesto para asegurar un desarrollo eficiente del fármaco. Se han firmado varios acuerdos con importantes compañías farmacéuticas para obtener dicho acceso a las bibliotecas de compuestos y otros activos, con términos cada vez más favorables (ver página 4).



(11) Drugs for Neglected Diseases initiative model of drug development for neglected diseases: current status and future challenges de J.R Ioset y S. Chang. Future Med. Chem. (2011) 3(11), 1361-1371.



LA BÚSQUEDA DE COMPUESTOS

También se han encontrado candidatos de medicamentos promisorios revisitando el patrimonio de esfuerzos pasados en el descubrimiento de fármacos. Muchos de ellos impulsados por el mundo académico o reevaluando potenciales líneas de investigación que no se desarrollaron debido a motivos comerciales u otros motivos estratégicos. Un ejemplo de ello: la evaluación de DNDi, que comenzó en 2005 para el estudio de nitroimidazoles de una clase conocida de anti infecciosos desarrollados por Hoechst, la cual condujo al redescubrimiento del fexinidazol (ver página 19) y el resurgimiento de nitroimidazoles como una clase promisorio de anti infecciosos en toda la cartera de DNDi.

La adquisición e investigación proactiva de los compuestos de series seleccionados con un nivel importante de información disponible (actividad biológica, archivo preclínico, datos publicados, perfil de seguridad), idealmente listas para ingresar a la fase preclínica o al desarrollo de etapa final sin la necesidad de inversión adicional en optimización, han demostrado ser una forma exitosa de cubrir las necesidades de los pacientes de forma rentable.

DNDi ha expandido su estrategia de búsqueda de compuestos con posteriores colaboraciones, en particular con socios farmacéuticos y PDPs, por ejemplo: con Sanofi, para reevaluar una colección de 300 fármacos comercializados y candidatos clínicos; con GlaxoSmithKline para acceder a colecciones de conjuntos de fármacos comercializados; y con TB Alliance, para desarrollar nitroimidazoles para la leishmaniasis. La asociación con TB Alliance no solo fortalece el impacto de las inversiones en I+D para enfermedades olvidadas, sino que también demuestra la buena voluntad entre PDPs de crear caminos fundamentales para la investigación, al reducir la repetición de esfuerzos. Otro ejemplo es el desarrollo de un macrofilaricida para cubrir las necesidades de tratamiento de los pacientes que sufren oncocercosis y filariasis linfática, así como áreas donde estas ocurren en infección conjunta con loiasis. Se han establecido varias asociaciones con compañías de salud animal y compañías farmacéuticas de salud humana para evaluar productos inicialmente desarrollados para animales.

CAMBIO TERAPÉUTICO DE CANDIDATOS CLÍNICOS

DNDi también ha explorado el potencial de otros candidatos de fármacos como el fármaco antimicrobico E1224 para la enfermedad de Chagas. El intercambio terapéutico, en el que los fármacos existentes desarrollados anteriormente o abandonados durante el desarrollo clínico para otras indicaciones se reorientan o desarrollan para

una indicación diferente, ya ha probado ser un enfoque exitoso para generar nuevos fármacos promisorios para la leishmaniasis o tripanosomiasis. En particular, las áreas terapéuticas de antimicrobicos, antibacteriales y antimalariales proporcionan fuentes de fármacos prometedoras para el intercambio terapéutico. DNDi continuamente controla los desarrollos en estas áreas con el objetivo de codesarrollar tales fármacos con socios (incluidos los PDPs), o certificarlos y desarrollarlos para las indicaciones de enfermedades que DNDi estudia.

Ensayo de intercambio terapéutico para la enfermedad de Chagas: los resultados mixtos conducen a nuevas direcciones para la investigación futura

El compuesto E1224 es un profármaco de ravuconazol, un candidato de fármaco antimicrobico. El ravuconazol fue descubierto y desarrollado por la compañía japonesa Eisai Co. Ltd para otra indicación y mostró una potente actividad *in vitro* e *in vivo* contra el parásito que causa la enfermedad de Chagas. DNDi y Eisai celebraron un acuerdo de colaboración en 2009, según el cual DNDi era responsable del desarrollo clínico de E1224 en pacientes con la enfermedad de Chagas dentro de países endémicos, con el suministro del fármaco por parte de Eisai sin costo alguno. Eisai aportó sus conocimientos científicos en el desarrollo clínico.

El ensayo E1224 completó el estudio de Fase II/prueba conceptual en Bolivia, evaluando la seguridad y eficacia de diferentes regímenes de dosis para el tratamiento de pacientes adultos con una forma crónica indeterminada de la enfermedad de Chagas.

Si bien los resultados mostraron una eficacia limitada o no sostenida del E1224 en la monoterapia, el estudio señaló estrategias nuevas, inmediatas y potenciales para mejorar el tratamiento de los pacientes: los datos de los estudios mostraron que el régimen de tratamiento actual con benznidazol es eficaz pero aún presenta problemas de seguridad, y señaló la necesidad de investigar aún más la potencial terapia de combinación utilizando los dos fármacos al considerar una menor duración en el régimen de benznidazol.

LECCIONES APRENDIDAS Y DESAFÍOS: AVANCE DESDE EL ÉXITO INICIAL A UNA I+D SOSTENIBLE

Después de una década de existencia, DNDi puede verse como un modelo exitoso que ha construido un proceso sólido de probables candidatos de fármacos que cambian lo establecido y de tratamientos entregados que mejoran y salvan la vida a millones de pacientes. Si bien el número de tratamientos desarrollados y entregados es mensurable (ver el cuadro de la página 12), el impacto socioeconómico sobre la rentabilidad y la salud pública aún deben medirse correctamente. Dentro del modelo, también existen puntos débiles y áreas de incertidumbre que deben estudiarse mejor.

Después de diez años, aún quedan varios desafíos clave:

- Superar las barreras regulatorias.
- Transformar la aprobación regulatoria en adopción e implementación en los países.
- Asegurar la producción sostenible de tratamientos para enfermedades olvidadas.

- Garantizar un entorno de políticas que incluyan normas globales claras sobre la administración de productos en investigación.
- Mantener un financiamiento sostenible.
- Crear nuevos incentivos que separen el costo de I+D del precio de los productos para asegurar la accesibilidad.

Los puntos siguientes exploran algunos de estos desafíos.

FORTALECIMIENTO Y ARMONIZACIÓN DE LOS MECANISMOS REGULATORIOS PARA CUMPLIR CON LOS ESTÁNDARES ESENCIALES

Con el desarrollo de seis tratamientos para varias enfermedades en diferentes continentes, DNDi ha obtenido una mayor comprensión del entorno regulatorio, que es un elemento esencial en la innovación farmacéutica.

Un informe desarrollado por DNDi sobre el

ambiente regulatorio en el contexto africano mostró que se necesitan nuevas rutas regulatorias para acelerar la investigación, el registro y finalmente el acceso del paciente a nuevas herramientas de salud⁽¹²⁾.

Obtener las aprobaciones necesarias de las autoridades regulatorias en muchos países en vías de desarrollo es un proceso largo y difícil que va desde la obtención de la aprobación del comité de ética para ensayos clínicos hasta el registro completo del producto. Todo retraso en esta cadena puede retrasar considerablemente el acceso del paciente. Podemos observar el ejemplo de SSG&PM: aunque este nuevo tratamiento para kala-azar fue recomendado por la OMS como un tratamiento de primera línea en el este de África, la falta de un ambiente regulatorio armonizado en la región resulta en varios, y en ocasiones diferentes, procesos regulatorios en cada país para incluir el tratamiento en la lista de medicamentos esenciales y en protocolos nacionales de tratamiento, y para registrar uno de los dos componentes del tratamiento.

Al abordar las necesidades de salud de los países en desarrollo, el argumento de que las autoridades regulatorias 'estrictas' (FDA de los Estados Unidos o EMA, de la Unión Europea) son las únicas instituciones calificadas para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos ha sido apelado, en particular en términos de evaluar los riesgos y beneficios de los productos de salud para enfermedades predominantes en países en desarrollo, para los cuales las opciones terapéuticas con frecuencia se ven gravemente limitadas.

En la última década, la función del Programa de Precalificación de la OMS ha sido crítica para revisar los archivos regulatorios para VIH/SIDA, tuberculosis y malaria, y debería ampliarse a otras enfermedades olvidadas y servir como guía para las autoridades regulatorias nacionales en países de ingresos bajos e intermedios con una débil capacidad regulatoria. En definitiva, es necesario fortalecer las capacidades de organismos regulatorios con bajos recursos en países endémicos, específicamente a través de una mayor colaboración formal entre organismos regulatorios de países experimentados y con abundantes recursos o de autoridades regulatorias 'estrictas', en asociación con la OMS.

Experiencia de DNDi con rutas regulatorias innovadoras

■ DNDi ha utilizado varias estrategias para involucrar conjuntamente a los reguladores de los países endémicos (que tienen el mejor conocimiento de las enfermedades y necesidades de los pacientes y la responsabilidad de evaluar los beneficios/riesgos de sus propias poblaciones) y reguladores de países desarrollados, que tienen experiencia en la aprobación de nuevos fármacos. Por ejemplo:

■ Se ofreció un archivo regulatorio de DNDi como estudio de caso en una capacitación del Programa de Precalificación de la OMS. El archivo ASAQ fue revisado en un enfoque virtual por participantes de países en desarrollo, con el apoyo de expertos de la OMS y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

■ El archivo regulatorio ASMQ de DNDi fue evaluado conjuntamente por un grupo de reguladores de países de ASEAN (Asociación de Naciones del Sudeste Asiático).

■ Después de la revisión por la OMS, se confirmó la elección del fexinidazol (nuevo candidato de fármaco para la enfermedad del sueño) para una evaluación a través del Artículo 58 de la EMA. En 2011, DNDi y Sanofi recibieron la asesoría científica conjunta de la EMA y FDA sobre un plan de desarrollo clínico. En 2012, DNDi, con el apoyo administrativo de la OMS, organizó un taller internacional de ética con representantes de países endémicos en África y un Comité Francés de Ética para revisar su estudio clínico fundamental de fexinidazol para la enfermedad del sueño en etapa final.

■ En el caso de la forma de administración pediátrica del benznidazol, DNDi está trabajando para registrar la nueva fórmula en países endémicos basado en el primer registro hecho en 2011 por el organismo regulador de Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa). Asimismo, DNDi y la Fundación Mundo Sano trabajan en conjunto en una estrategia regulatoria para proporcionar un mayor acceso a la segunda nueva fuente de benznidazol para cubrir las brechas del tratamiento actual para niños y adultos.

(12) Registering New Drugs: The African Context. de M. Moran et al., 2010. <http://www.dndi.org/advocacy/regulatory.html>

DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA Y LECCIONES APRENDIDAS

Es esencial promover y estimular el apoyo a iniciativas regionales y una armonización que apunten a acelerar las revisiones científicas ajustadas según el riesgo/beneficio y racionalizar el reconocimiento mutuo de políticas regulatorias dentro de zonas regionales donde la prevalencia de la enfermedad es similar.

GARANTÍA DE PRODUCCIÓN SUSTENTABLE Y OFERTA DE TRATAMIENTOS ACCESIBLES

Incluso si DNDi triunfa en el desarrollo de nuevos tratamientos para la enfermedad del sueño, kala-azar o enfermedad de Chagas, identificar un socio industrial sólido y comprometido para las enfermedades más descuidadas, no es sencillo. Como se obtienen muy bajas ganancias o no se obtiene ninguna ganancia con la venta de productos para enfermedades olvidadas, deben identificarse otros tipos de incentivos o activos para asegurar un compromiso a largo plazo con la producción de los mismos. El escenario de productos con un mercado doble (p. ej., el precio de los tratamientos para la malaria en el mercado público se ve limitado debido a las licitaciones internacionales, que no es el caso del mercado privado) no siempre es aplicable. Entre los productos vitales que forman el arsenal de tratamientos de la actualidad, muchos son producidos por un único fabricante. En consecuencia, su suministro sostenido es extremadamente frágil.

Es importante buscar y apoyar nuevos tipos de incentivos u otros instrumentos de políticas que puedan asegurar una producción sostenible con el menor costo posible para el paciente. Aquí nuevamente, los gobiernos y las organizaciones internacionales tienen una función que cumplir en la creación de un marco más favorable: apoyar pronósticos adecuados de demanda; agrupar mecanismos de compra; asegurar la habilitación de marcos para productos en investigación y obtener compromisos adelantados de compra, entre otros.

APROVECHAMIENTO DE ASOCIACIONES MÁS FUERTES ARRAIGADAS EN MODELOS MÁS ABIERTOS PARA LA INNOVACIÓN

DNDi ha aprendido en la última década que ninguna organización única puede por sí misma solucionar el 'desequilibrio fatal' o la crisis de I+D sobre enfermedades olvidadas. Esta institución ha desarrollado la capacidad de interactuar con una amplia gama de socios del sector privado, público y sin fines de lucro, a través de varios mecanismos. Sin embargo, si bien es esencial, la sostenibilidad de tales asociaciones no puede considerarse como algo adquirido. Las capacidades más sólidas de

investigación en los países endémicos y un liderazgo político más fuerte de estos países son una prioridad absoluta para identificar necesidades médicas no cumplidas, fortalecer capacidades de investigación, facilitar la transferencia de tecnología y aumentar la responsabilidad local para asegurar que las innovaciones médicas sean accesibles a las poblaciones más pobres. La contribución del sector privado (compañías farmacéuticas, compañías de productos genéricos, compañías de biotecnología) también debe aumentar. Por su parte, la Declaración de Londres de 2012 puede haber marcado un interesante punto de inflexión para la participación del sector privado en la I+D de enfermedades tropicales olvidadas (NTD) en particular.

SE REQUIEREN CAPACIDADES MÁS SÓLIDAS DE INVESTIGACIÓN Y LIDERAZGO POLÍTICO EN PAÍSES ENDÉMICOS.

Esto también debe reflejarse en las economías emergentes donde las capacidades farmacéuticas están creciendo y donde la carga sobre la salud pública de las enfermedades olvidadas es alta, por ejemplo, en India, Argentina, Brasil y China. A pesar de las mejoras en los años recientes, los recursos invertidos en el descubrimiento de fármacos y el desarrollo para enfermedades descuidadas aún no cumple la amplia necesidad de innovación.

Los modelos abiertos de innovación y las iniciativas de acceso abierto que maximizan la distribución del conocimiento sobre la investigación de calidad y reducen la duplicación de los esfuerzos de investigación, pueden reducir los costos generales de I+D y, en consecuencia, aumentar su eficiencia. Abundan los modelos abiertos que buscan impulsar la innovación. Algunos de ellos son: el Open Source Drug Discovery en la India, ChEMBL-NTD, WIPO Re:Search, Medicines for Malaria Venture's Malaria Box, GSK's Open Lab y Medicines Patent Pool.

Si bien es muy pronto para evaluar su impacto, tales iniciativas son parte de una tendencia hacia abordajes más abiertos. Estas iniciativas deben ser controladas, analizadas y evaluadas críticamente para identificar qué componentes se requieren para fomentar genuinamente la innovación y asegurar un acceso fácil y equitativo a las nuevas tecnologías de salud para las poblaciones olvidadas.

Asimismo deben realizarse todos los esfuerzos posibles, incluso en DNDi, para asegurar que los resultados alcancen y permanezcan dentro del dominio público, tal como se indica en la política de productos en investigación de DNDi. Queda claro que preparar los datos para



la divulgación pública requiere importantes recursos humanos, en particular, para distribuir los datos iniciales de los descubrimientos de medicamentos generados por las selecciones de alto rendimiento.

LOS COSTOS DE DESARROLLO FAVORECEN UN NUEVO PARADIGMA DE I+D

En los últimos 10 años, DNDi ha demostrado que es posible desarrollar y entregar tratamientos de calidad a los pacientes olvidados. Para alcanzar su objetivo de desarrollar de 11 a 13 nuevos tratamientos en total antes de 2018, incluida al menos una nueva entidad química (NCE por sus siglas en inglés), y continuar construyendo una cartera de investigación sólida, DNDi calcula que se necesitará un total de EUR 400 millones en los próximos 15 años. Actualmente, DNDi calcula que sus costos de desarrollo oscilan entre EUR 6 y 20 millones para un tratamiento mejorado, y entre EUR 30 y 40 millones para una nueva entidad química. Sin embargo, es importante señalar que, al aplicar la tasa de abandono (attrition rate) en el campo de las enfermedades infecciosas (ver la figura en la página 20), el costo para desarrollar un tratamiento mejorado sería de EUR 10-40 millones y de EUR 100-150 millones para una NCE.

Continúa en la pág. 20



METODOLOGÍA PARA LA EVALUACIÓN DE COSTOS DE DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

Reconocimiento de las diferentes categorías de tratamiento

- La segmentación de categorías de tratamientos es esencial para comprender mejor la estructura de costos de DNDi y reflejar el nivel de complejidad de los proyectos. Se describen cuatro categorías principales en los estudios de caso:
 - Terapia de combinación con medicamentos existentes.
 - Nueva indicación de un medicamento existente.
 - Desarrollo de un compuesto existente o candidato de medicamento.
 - Desarrollo de una nueva entidad química.

Datos financieros

- Los estudios de caso contienen tres tipos de datos financieros:
 - Costos reales que describen gastos pasados (cifras conocidas). Incluyen costos directos de proyectos y costos indirectos que son parte de la misión social y el modelo comercial de DNDi (coordinación de I+D, fortalecimiento de capacidades, advocacy, captación de recursos, administración general), de acuerdo con el desglose general de gastos (que también se usan para futuros costos estimados y proyectados).
 - Costos estimados (para tratamientos que aún están en desarrollo) con el fin de evaluar los gastos requeridos para alcanzar el registro del tratamiento (según el presupuesto y la experiencia de DNDi con actividades similares).
 - Los costos proyectados (solo para proyectos aún en desarrollo) consideran la tasa de abandono (attrition rate). Aplican estas tasas a los costos reales y estimados del desarrollo y proporcionan una cifra hipotética del costo general del desarrollo usando el modelo de DNDi de un tratamiento dado (para el desarrollo de un compuesto existente o un candidato de fármaco, y de una nueva entidad química).

Tipos de colaboración

Proveedores de servicios: Como una organización virtual de I+D, la mayoría de las actividades y proveedores de servicios son tercerizados. Estos costos se integran totalmente en los gastos de DNDi (declaración de cuentas).

Sus funciones y contribución con el liderazgo y coordinación de DNDi, son descritas en los estudios de caso. Cuando su contribución excede significativamente los términos comerciales, intentamos indicarlo lo más explícitamente posible. Los 'descuentos' comerciales básicos potencialmente resultantes de la negociación o un 'activo intangible leve' (light goodwill) no se consideran servicios pro bono específicos.

Socios: Más allá de los proveedores de servicios, DNDi trabaja con socios que proporcionan un valor específico a los proyectos bajo diferentes formas:

- Acceso libre a sus activos (p. ej., bibliotecas de compuestos).
- Contribuciones en especie (in-kind) como conocimiento compartido, incluso por parte de expertos independientes y/o personas jubiladas expertas, ingredientes farmacéuticos activos (API, por la sigla en inglés de Active Pharmaceutical Ingredients) o productos fabricados para ensayos clínicos, entrega/financiación del proceso de I+D, p. ej., estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos, registros).
- Función operativa en el proceso descendente o downstream (fabricación, distribución) como 'socio de implementación'.

Las **contribuciones en especie** no se incluyen en el cálculo de los costos de desarrollo. Los datos auditados muestran un promedio del 20% de contribuciones en especie al año. Sin embargo, DNDi sabe que las contribuciones de los socios probablemente no se calculen a un valor de mercado.

Otras opciones metodológicas

Algunos gastos asignados inicialmente a costos del proyecto se consideran inversiones que potencialmente servirían para otros proyectos/objetivos o que podrían reutilizarse para proyectos de respaldo. Esto se descuenta en el importe retenido de los costos reales. Con respecto a la tasa de abandono o desgase (attrition rate), se suman todos los gastos pasados asociados a otros proyectos con el mismo objetivo y que fracasan durante el proceso. Se calculan los costos hasta la etapa de registro/recomendación y, en la medida de lo posible, se incluyen las actividades de acceso e implementación. No se incluyen costos de capital u oportunidades.



FEXINIDAZOL EUR 26,5 MILLONES PARA DESARROLLAR EL REDESCUBRIMIENTO DE UNA NUEVA ENTIDAD QUÍMICA PARA LA ENFERMEDAD DEL SUEÑO

Los nitroimidazoles son una clase conocida de compuestos farmacológicamente activos, entre los cuales varios de ellos han mostrado una buena actividad contra los tripanosomas. Aunque el desarrollo de algunos compuestos de esta familia química ha sido abandonado debido a la toxicidad, en particular la mutagenicidad. Otros miembros de esta familia se usaron ampliamente como antibióticos, lo que indica que fue posible seleccionar compuestos con un perfil aceptable de actividad/toxicidad en esta clase.

• **2005-2007.** DNDi inicia la "exploración de compuestos" para proporcionar una revisión sistemática y creación del perfil de más de 700 compuestos nitro-heterocíclicos (mayormente nitroimidazoles) de 15 diferentes fuentes, entre académicos y la industria, incluida una evaluación de la actividad antiparasitaria y el potencial mutagénico, usando métodos científicos modernos, en particular por medio de la colaboración con el Instituto Suizo de Salud Tropical y Pública (TPH Suiza). Estos esfuerzos condujeron a la identificación de fexinidazol (anteriormente conocido como Hoe 239), que había sido sometido a desarrollo preclínico como un fármaco antiprotozoal de amplio espectro por Hoechst AG (ahora Sanofi) en las décadas de 1970 y 1980, pero fue retirado antes de ingresar a los estudios clínicos.

• **2007-2008.** Se realizan estudios preclínicos. Sanofi proporciona muestras iniciales, datos y asesoría de acuerdo con el programa anterior de desarrollo de Hoechst sobre fexinidazol. DNDi realiza amplios estudios regulatorios de toxicología, incluidos estudios de farmacología de seguridad y estudios en animales, realizados por varias organizaciones de investigación contratadas. La determinación del perfil preclínico del fexinidazol es subcontratada con Accelera SpA (Italia) y Covance Ltd (Reino Unido), que también proporcionan la asesoría técnica. La producción según Buenas Prácticas de Fabricación (GPM del inglés Good Manufacturing Practices) de fexinidazol se subcontrata con Centipharm (Francia). En general, el fexinidazol es bien tolerado, con un buen perfil de seguridad.

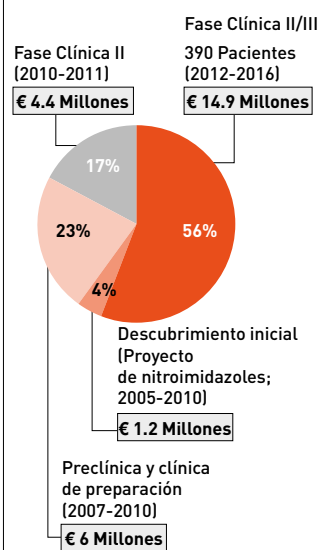
• **2009.** Se forma una asociación con Sanofi para el desarrollo y fabricación. DNDi y Sanofi celebran un acuerdo de colaboración para el desarrollo, fabricación y distribución del fexinidazol. Según los términos del acuerdo, DNDi es responsable del desarrollo preclínico, clínico y farmacéutico. Sanofi es responsable del desarrollo industrial, registro y producción del fármaco en sus centros de fabricación.

• **2010-2011.** DNDi realiza tres ensayos clínicos de Fase I, para evaluar la seguridad y farmacocinética del fexinidazol en voluntarios humanos que recibieron dosis únicas y múltiples. A comienzos de 2011, DNDi y Sanofi solicitan asesoría científica conjunta de la FDA y la EMA (a través del Artículo 58), sobre el plan de desarrollo clínico de fexinidazol. Esto condujo al desarrollo de un protocolo para un estudio único fundamental de Fase II/III para comprobar la seguridad y eficacia del fexinidazol, con NECT como comparador activo.

• **2012.** Se inicia un estudio clínico decisivo de Fase II/III en pacientes con enfermedad del sueño en estadio final en la República Democrática del Congo y la República Centroafricana, con el programa de control nacional de la RDC (PNLTHA) como investigador principal y en colaboración con varios socios de la Plataforma HAT (selección y equipos de los centros de ensayo y capacitación sobre Buenas Prácticas Clínicas, [GCP del inglés Good Clinical Practice]). Se obtuvieron aprobaciones en RDC, RCA, y de MSF, después de la revisión de un grupo internacional de trabajo sobre ética (africano y francés) organizado por la Société Française et Francophone d'Éthique Médicale (SFFEM) con el apoyo de la OMS.



Costos de desarrollo de un compuesto existente: redescubrimiento hasta el registro (incluidos los costos reales y pronosticados) (2005-2016)



TRASLACIÓN
Preclínico Fase I

DESARROLLO
Fase II/III

Registro

2005 / 2010

La función de DNDi:

- Iniciar y desarrollar la búsqueda de compuestos
- Administración de actividades preclínicas

Socios y proveedores de servicios:

Accelera;
Covance;
Centipharm;
TPH Suiza;
SCYNEXIS;
Universidad Pace

EUR 7,2 Millones

La función de DNDi:

- Selección de la unidad de Fase I
- Diseño del plan clínico de Fase I
- Selección de la dosis para la Fase II/III

Socios y proveedores de servicios:

SGS Clinical Research Services;
Phinc, Sanofi;
Xcentipharm;
Covance

2010 / 2011

La función de DNDi:

- Conducir el ensayo de Fase I
- Selección y preparación de centros clínicos en RDC y RCA
- Diseño del estudio fundamental y discusión (con el socio) durante la Asesoría Científica conjunta de EMA Artículo 58/ FDA
- Organización de un taller internacional de ética para revisar el protocolo del estudio
- Presentar el protocolo del estudio a los Comités de Ética y NRAs en RDC y RCA CAR (incluido el Comité de Ética de MSF).
- Seleccionar el socio de control o monitoreo

Socios y proveedores de servicios:

SGS Clinical Research Services; Cardinal Systems; Cardiabase; Bertin; Aptuit; Sanofi; TPH Suiza; MSF; Plataforma HAT; Programas Nacionales de Control de HAT; Epicentre

EUR 4,4 Millones

2012 / 2016 (estimativamente)

La función de DNDi:

- Conducir la Fase II/III en África
- Respaldo de fondos
- Para etapa final, solo 390 pacientes
- Estudios adicionales (2014-2017) no incluidos: Pediátricos, enfermedad en etapa inicial y T.b. rhodesiense HAT (más de EUR 8 millones)

Socios y proveedores de servicios:

TPH Suiza; MSF; Plataforma HAT; Programas Nacionales de Control de HAT; FIND; Sanofi; OMS; IMT Amberes; Theradis Pharma; INRB, DRC; PHINC; Vanga Hospital - CBCO; Cardinal Systems; Cardiabase; SGS Aster

EUR 14,9 Millones

Costos de desarrollo para proyectos de I+D que incluyen solo las inversiones de DNDi

CATEGORÍA	CASO ESPECÍFICO	MEDICAMENTO/ CANDIDATO CLÍNICO	DEL DESARROLLO CLÍNICO AL REGISTRO		ACCESO, IMPLEMENTACIÓN Y/O TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA	COSTO TOTAL
			Fase I/POC*	Fase II/III		
Para un tratamiento mejorado (Terapia combinada con medicamentos existentes) → EUR 6-20 Millones	ASAQ: Terapia de combinación de dosis fija para malaria	<i>Não relevante para essa categoria de projetos</i>		EUR 7,0 Millones	EUR 5,0 Millones	EUR 12 Millones
	NECT: Opción de tratamiento mejorado para la enfermedad del sueño			EUR 3,6 Millones	EUR 3,2 Millones	EUR 6,8 Millones
	SSG&PM: Una nueva terapia combinada para kala-azar en África			EUR 9,3 Millones	EUR 2,2 Millones	EUR 11,5 Millones
Para una nueva entidad química O un compuesto existente → EUR 30-40 Millones	SCYX-7158: Nueva entidad química para la enfermedad del sueño proveniente de los programas de descubrimiento de compuestos	EUR 22,1 Millones	EUR 3,6 Millones	EUR 12,6 Millones	<i>A contratar luego de la asociación</i>	EUR 38,3 Millones
	Fexinidazol: Nueva entidad química redescubierta para la etapa final T.b. gambiense o enfermedad del sueño	EUR 7,2 Millones	EUR 4,4 Millones	EUR 14,9 Millones		EUR 26,5 Millones

*Prueba de Concepto.

Como se trata de una organización virtual de I+D, la mayoría de las actividades previas al proceso (upstream activities) se terceriza con proveedores de servicios, y estos costos se integran totalmente en los gastos de DNDi. Sin embargo, más allá de los proveedores de servicios, DNDi trabaja con socios que proporcionan un valor específico a los proyectos bajo diferentes formas. Algunos de ellos son el acceso libre a sus activos (p. ej., bibliotecas de compuestos), contribuciones en especie por medio del conocimiento técnico, financiación directa de algunas actividades de I+D o una función más operativa en los procesos descendentes (downstream) (por ejemplo, fabricación, distribución); a estos se les llama socios de implementación.

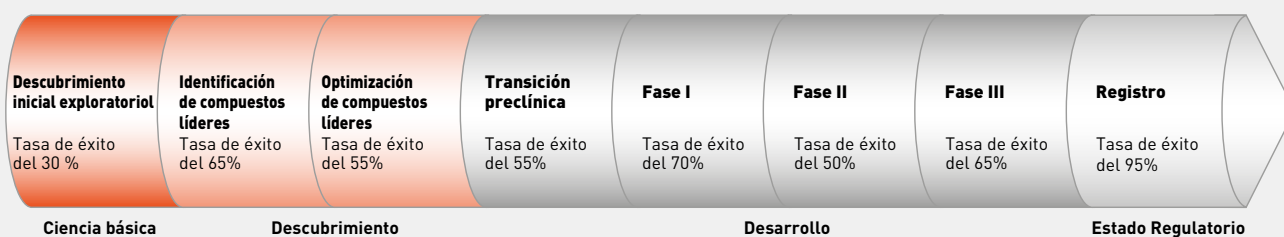
Aunque es difícil comparar los costos del desarrollo entre diferentes modelos comerciales, los primeros 10 años de experiencia de DNDi indican que los modelos innovadores de I+D pueden ofrecer resultados rápidamente a los pacientes y ser potencialmente más

eficientes que el modelo comercial farmacéutico tradicional. Esto puede explicarse por un modus operandi más abierto y colaborativo, por el énfasis en aprovechar los conocimientos de una amplia gama de socios de forma no competitiva, y por el hecho de que una estrategia a corto plazo otorga la posibilidad de hacer uso de recursos de una manera más accesible. Sin embargo, debería realizarse un análisis más profundo de los costos de I+D invertidos con el respaldo de donadores, especialmente para cuantificar de forma justa las

contribuciones en especie de todos los socios, para calcular correctamente la financiación total necesaria para la I+D en enfermedades olvidadas y evaluar la rentabilidad presupuesta de estos nuevos modelos.

Al proporcionar algunos componentes financieros que cubren diferentes proyectos en el proceso de I+D, DNDi busca la transparencia de costo de su modelo para completar otros análisis globales y definir las prioridades de I+D en la salud de acuerdo con las necesidades de los pacientes.

DNDi CALCULA UN MONTO DE EUR 6-20 MILLONES PARA UN TRATAMIENTO MEJORADO Y EUR 30-40 MILLONES PARA UNA NUEVA ENTIDAD QUÍMICA (NCE) SIN CONTABILIZAR LAS CONTRIBUCIONES EN ESPECIE (IN-KIND) DE SOCIOS. NO OBSTANTE, CON TASAS DE ABANDONO AGREGADAS LA ESTIMACIÓN PODRÍA SER DE EUR 10-40 MILLONES PARA UN TRATAMIENTO MEJORADO Y EUR 100-150 MILLONES PARA UNA NCE.

Tasa de abandono de I+D por etapa y potencial de éxito y fracaso


Fuente: 'Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships'. de N. Solomon y R.G. Ridley, Nature Reviews, Drug Discovery, Volumen 2, 919-928, Nov 2003, págs. 5-15. doi: 10.1038/nrd1230

SCYX-7158

EUR 38,3 MILLONES PARA DESARROLLAR UNA NUEVA ENTIDAD QUÍMICA PARA LA ENFERMEDAD DEL SUEÑO A PARTIR DE PROGRAMAS DE DESCUBRIMIENTO

DNDi y sus socios presentaron una nueva entidad química candidata a fármaco en un plazo corto. Oxaborole ingresará en la Fase II/III fundamental en 2015. Independientemente de la tasa de abandono, DNDi anticipa que se necesitará una inversión total de aproximadamente EUR 38,3 millones para desarrollar una entidad química totalmente nueva, en el contexto específico de la tripanosomiasis africana humana (HAT, o enfermedad del sueño).

- **2003-2007.** DNDi invierte en análisis y actividades de descubrimiento inicial para la enfermedad del sueño con varios socios, en busca de una nueva entidad química para la enfermedad del sueño. Estas actividades incluyen inversiones y contribuciones en especie de varias instituciones asociadas de todo el mundo. Durante este período, no se identificaron candidatos exitosos.

- **2007-2008.** DNDi establece el consorcio HAT para la Optimización de Compuestos Líderes con el objetivo de mejorar nuevas clases de compuestos de forma más eficiente con SCYNEXIS, una compañía de descubrimiento y desarrollo de fármacos de los EE. UU. y la Universidad de Pace en Nueva York, con el Profesor Cyrus Bacchi, responsable del descubrimiento de la eflornithina para el tratamiento de la enfermedad del sueño. Este consorcio avanza varias series identificadas desde las campañas de análisis hasta la optimización de prototipos.

- **2008.** DNDi fue contactada por Anacor (compañía de biotecnología de los EE. UU.) con una promisorio serie de nuevos químicos (oxaboroles), ya analizados con el Centro Sandler de la Universidad de California, San Francisco (UCSF) y activos contra la enfermedad del sueño. Dada la falta de un mercado económicamente viable para la enfermedad, Anacor contactó a DNDi como licenciataria para optimizar esta serie para el tratamiento de la enfermedad del sueño. Anacor actúa como asesor técnico del equipo de DNDi/ SCYNEXIS/ Universidad de Pace y otorga a DNDi una licencia sin costo para desarrollar los prototipos de esta serie. A fines de 2009, DNDi decide llevar un candidato en particular al desarrollo preclínico (SCYX-7158).

- **2010.** Advinus Therapeutics (India) es contratada para realizar estudios de seguridad/toxicidad. SCYNEXIS, Penn Pharma, Drugabilis y Patheon son contratados para desarrollar, fabricar y formular el SCYX-7158.

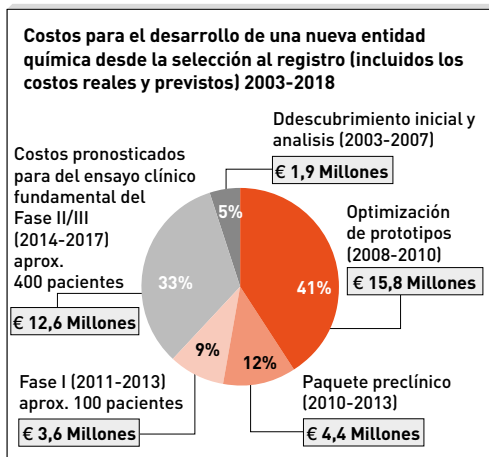
- **2011.** DNDi comienza los ensayos clínicos de Fase I en humanos. Se obtiene la aprobación del estudio del Comité de Ética Francés. (Comité de Protection des Personnes) y los reguladores franceses.

- **2012-2013.** Comienza el ensayo de Fase I. Este estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo evalúa la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de SCYX-7158 en voluntarios sanos. El ensayo es conducido en una unidad de Fase I en París, SGS Aster, y luego en Eurofins Optimed en Grenoble, Francia. Los ensayos se completaron en 2013.

- **2014-2017.** El medicamento es preparado para ingresar a los ensayos fundamentales clínicos de Fase II/III con el registro proyectado para 2017. DNDi anticipa la colaboración con programas nacionales de control y otros socios como MSF y TPH Suiza para los ensayos clínicos, y con una compañía farmacéutica para el desarrollo industrial, registro y distribución.

Este caso calcula el costo del desarrollo de un candidato de fármaco para la enfermedad del sueño desde el descubrimiento inicial y la fase de prototipo a un candidato de Fase I por aproximadamente EUR 21 millones, y extrapola la experiencia de desarrollo con otros proyectos de DNDi para construir el caso de una nueva entidad química (NCE) registrada. En la etapa actual de desarrollo del proyecto, no es posible proporcionar información precisa sobre el desarrollo general de una nueva entidad química para la enfermedad del sueño. DNDi publicará sus datos financieros reales una vez que se alcance el registro efectivo de una NCE. En la actualidad, solo es posible proporcionar un cálculo tentativo del costo, de acuerdo con el modelo de DNDi. Se anticipa que se necesitará una inversión total de aproximadamente EUR 38,3 millones para desarrollar una entidad química totalmente nueva, en el contexto específico de la enfermedad del sueño.

Con la hipótesis de una probabilidad del 25 % de éxito del candidato de fármaco a la Fase I, y del 45 % de la Fase II/III al registro, el costo total proyectado para que DNDi desarrolle una NCE para la enfermedad del sueño podría alcanzar aproximadamente EUR 130 millones. Sin embargo, esta cifra es altamente sensible a las hipótesis de tasas de abandono, y debe tomarse estrictamente como una cifra proyectada, no como una cifra financiera auditada ni tampoco como una desviación directa resultante de la experiencia de DNDi. Las cifras carecen de profundidad estadística para proporcionar datos consensuados sobre el abandono. Sin embargo, como DNDi posee información sobre sus estructuras de costos, y si la tasa asumida de abandono es correcta, es probable que estos cálculos sean realistas.



CONCLUSIÓN

Los modelos innovadores de Investigación y Desarrollo (I+D) que surgieron en la última década han sido una parte importante de la evolución positiva del escenario de I+D sobre enfermedades olvidadas. Sin embargo, a pesar de la promesa de éxito inicial, con los primeros medicamentos entregados a los pacientes, iniciativas tales como las Asociaciones para el Desarrollo de Productos (PDPs por las siglas en inglés de Product Development Partnerships) no constituyen, no deben y no pueden constituir, la única solución a la falta sistémica de la I+D para cubrir las necesidades de los pacientes sin poder adquisitivo. En un estudio publicado por DNDi y otros investigadores en noviembre de 2013⁽¹³⁾, se informó sobre una deficiencia constante en terapias verdaderamente nuevas para enfermedades olvidadas, a pesar del progreso nominal y la aceleración en los esfuerzos de I+D. De los 850 nuevos fármacos y vacunas aprobadas entre 2000 y 2011 para todas las enfermedades, el 4 % (37) fue para enfermedades olvidadas, lo que representa más del 11 % de la carga global de enfermedades en todo el mundo (fuente: OMS). La mayoría de los productos terapéuticos recién desarrollados fueron nuevas formulaciones de fármacos que ya eran existentes y de 336 nuevas entidades químicas aprobadas para todas las enfermedades, solo el 1 % (4) fue para enfermedades olvidadas entre los mismos años (2000-2011). De nuevo, de los casi 150.000 ensayos clínicos registrados para nuevos productos terapéuticos en desarrollo a diciembre de 2011, solo el 1 % fue para enfermedades olvidadas. Esto remarca la persistencia del “Desequilibrio Fatal” descrito hace más

de una década, entre la carga de la enfermedad global (y por lo tanto, de las necesidades de los pacientes) y el desarrollo de productos terapéuticos para enfermedades olvidadas.

La experiencia de DNDi y de otras organizaciones a lo largo de los últimos diez años ha demostrado que es posible cubrir las necesidades de las poblaciones más desamparadas económicamente, desarrollando nuevas tecnologías de salud, de calidad, adaptadas al uso real y accesibles. Sin embargo, estos esfuerzos no se transformarán en un cambio sostenible si no se establecen las bases para un nuevo marco global que estimule la I+D como algo esencial para la salud.

Esto es lo que realmente está en juego hoy y para el futuro.

ES POSIBLE CUBRIR LAS NECESIDADES DE LAS POBLACIONES MÁS OLVIDADAS DESARROLLANDO NUEVAS TECNOLOGÍAS DE SALUD QUE SEAN DE CALIDAD, ADAPTADAS Y ACCESIBLES.

Para generar avances en la salud pública, es imprescindible consolidar asociaciones sostenibles entre el sector público y privado, especialmente con socios de países endémicos. Asimismo, para asegurar un futuro desarrollo y avance en las tecnologías promisorias en el proceso global de I+D para enfermedades

olvidadas, se necesita una mayor financiación innovadora y nuevos incentivos.

Después de diez años de experiencia y lecciones aprendidas, DNDi ha identificado los componentes clave del éxito, que podrían servir como perspectivas para la próxima década para cubrir las necesidades globales de salud en los países en vías de desarrollo:

- dar prioridad a las necesidades específicas de los pacientes en los países en vías de desarrollo, desde el principio del proceso de innovación;
- romper la relación entre el costo de I+D y el precio de los productos (de-linkage);
- garantizar que los resultados de la innovación sean accesibles y baratos;
- integrar el control, la coordinación y el financiamiento global de I+D para la salud;
- fortalecer y armonizar las capacidades regulatorias en las regiones endémicas para facilitar la implementación de nuevas tecnologías de salud.

Luego de más de diez años de negociaciones e informes de expertos, la OMS y sus estados miembro tienen la oportunidad única de establecer un marco multilateral de principios y reglas que regule la I+D y asegure que las necesidades de los pacientes sean el centro de los esfuerzos y maximice el impacto sobre la salud global.

Al presentar nuestras propias experiencias, esperamos que este informe sea un punto de partida para un análisis más profundo, que asegure que los frutos de los esfuerzos puestos en pacientes olvidados durante esta última década, sean recogidos en el futuro.

(13) ‘The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment’. de Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N, Pécoul B y Bradol J-H. The Lancet Global Health. 24 de octubre de 2013. doi:10.1016/S2214-109X(13)70078-0

Fecha de publicación: enero de 2014

AGRADECIMIENTO

DNDi agradece el apoyo recibido de los siguientes donadores, que contribuyeron al progreso de su misión y sus objetivos, y le gustaría agradecer a todos, donadores y socios por su compromiso fiel y cooperativo desde 2003.

Apoyo de instituciones públicas: Agencia Británica de Desarrollo Internacional (DFID) / Reino Unido; Ministerio de Relaciones Exteriores (DGIS), Países Bajos; Unión Europea – Programas Marco 5, 6 y 7, Internacional; Asociaciones Europeas y de Países en Desarrollo para Ensayos Clínicos (EDCTP) con la financiación conjunta de los Estados Miembro, Internacional; Ministerio Federal de Educación e Investigación (BMBF) a través de KfW, Alemania; Agencia Francesa de Desarrollo (AFD), Francia; Sociedad Alemana de Cooperación Internacional (GIZ) en representación del Gobierno de la República Federal Alemana, Alemania; El Fondo Global para la Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria (AMFm), Internacional; Ministerios de Asuntos Exteriores y Europeos (MAEE), Francia; Institutos Nacionales de Salud (NIH), Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID), Estados Unidos; Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID), España; Agencia Suiza para el Desarrollo y la Cooperación (SDC), Suiza; República y Cantón de Ginebra, Suiza; Región de Toscana, Italia; UNITAID, Internacional; Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), a través del Proyecto de Salud del 4º Sector implementado por Abt Associates, Inc., Estados Unidos; Ministerio de Salud de Brasil, por medio de la cooperación de la FIOCRUZ.

Apoyo privado: Bill & Melinda Gates Foundation, Estados Unidos; Fondation André & Cyprien, Suiza; Fondation ARPE, Suiza; Fondation de bienfaisance de la banque Pictet, Suiza; Fondation Pro Victimis, de Suiza; Goldman, Sachs & Co., Estados Unidos; Guy's, King's and St Thomas', Giving Week, Reino Unido; Leopold Bachmann Foundation, de Suiza; Médecins Sans Frontières (Médicos sin fronteras), International Medicor Foundation, Liechtenstein; The Peter and Carmen Lucia Buck Foundation, Estados Unidos; Steve Rabin and Jonathan Winslow, Estados Unidos; Richard Rockefeller, Estados Unidos; Sandoz Family Foundation, Suiza; Sasakawa Peace Foundation, Japón; Bennett Shapiro and Fredericka Foster, Estados Unidos; Starr International Foundation, Suiza; UBS Optimus Foundation, Suiza; David and Lisa U'Prichard, Estados Unidos; Wellcome Trust, del Reino Unido; Família Moreau, Brasil; Instituto Carlos Slim de la Salud, México y otros individuos y fundaciones privadas que desean permanecer en el anonimato.



DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

DNDi América Latina

Rua Santa Heloísa, 5
Jardim Botânico - Rio
de Janeiro, RJ
22460-080

Brasil

Tel. +55 21 22152941

www.dndial.org

DNDi Sede

15 Chemin Louis Dunant
1202 Ginebra
Suiza
Tel. +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231
dndi@dndi.org
www.connect2fightneglect.org

DNDi África

c/o Centre for Clinical Research
Kenya Medical Research
Institute
PO Box 20778
KNH 00202 Nairobi
Kenia
Tel. +254 20 273 0076

DNDi RDC

Av Révolution n° 04
Quartier Socimat
La Gombe, Kinshasa
Républica Democrática
del Congo
Tel. +243 81 011 81 31

DNDi Índia

F - 79 Green Park Main
New Delhi 110-016
India
Tel. +91 11 4550 1795

DNDi Japón

3-1-4 Nishi-Shinjuku
Shinjuku-ku Tokyo 160-0023
Japón
Tel. +81 3 6304 5588
www.dndijapan.org

DNDi Malasia

Administration Building,
IPharm-MOSTI
Blok 5-A, Halaman Bukit
Gambir
11700 Pulau Pinang
Malasia
Tel. +60 4 655 2829

DNDi América del Norte

40 Wall Street, 24th Floor
New York, NY 10005
EE. UU.
Tel. +1 646 616 8680
www.dndina.org