



Iniciativa Nacional para la Transformación
de la Investigación Clínica

Implementación de ensayos iniciados por investigadores

Aileen Y. Chang, MD, MSPH

Associate Professor of Medicine

George Washington University

AGENDA



Iniciativa Nacional para la Transformación
de la Investigación Clínica

- Ensayos iniciados por investigadores como una herramienta para abordar las enfermedades emergentes de salud pública.
- Implementación de dos ensayos clínicos en Barranquilla, Colombia



Antecedentes



Iniciativa Nacional para la Transformación
de la Investigación Clínica

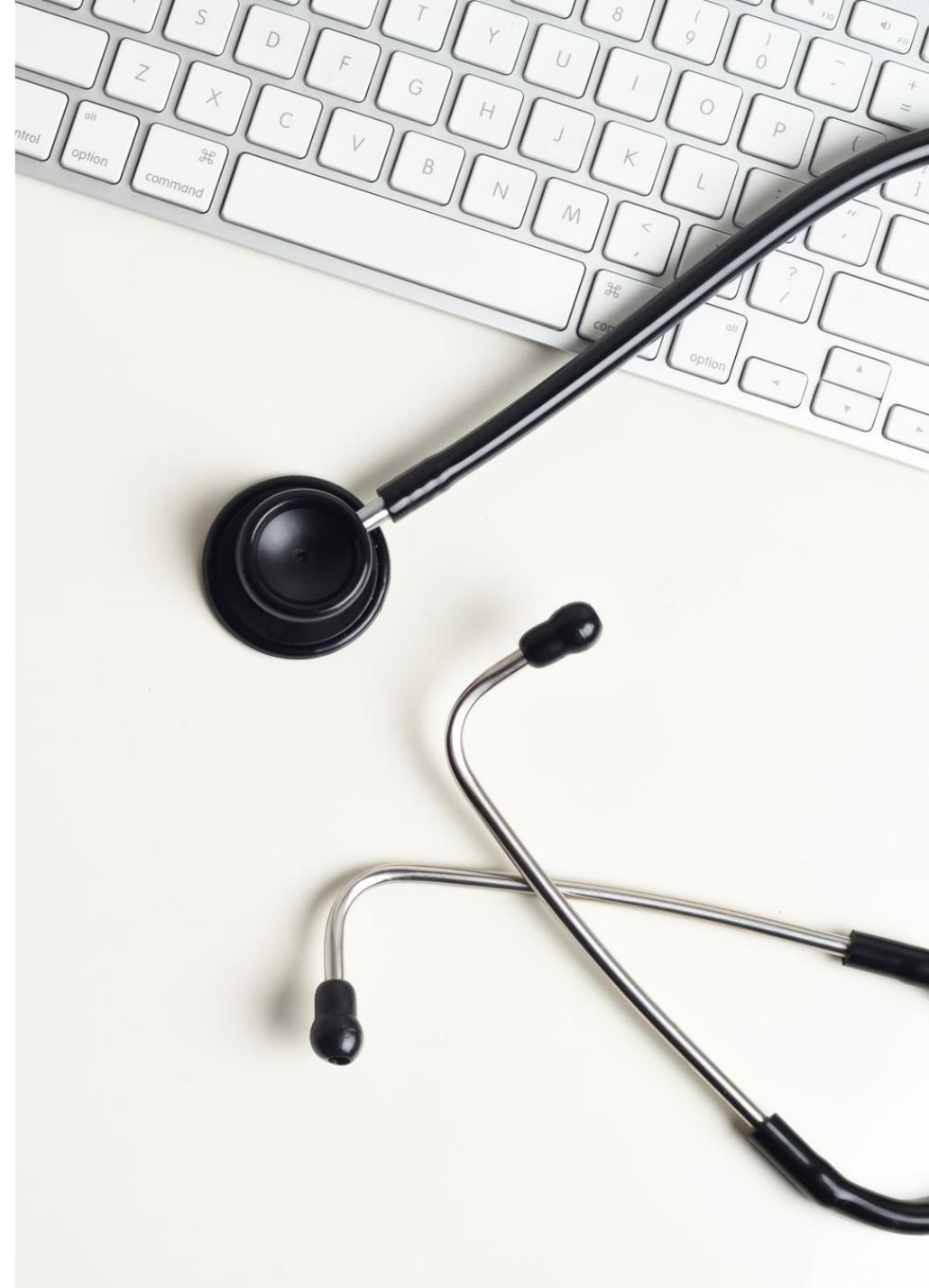
Se necesitan ensayos clínicos para la identificación de nuevas modalidades efectivas de diagnóstico y tratamiento para abordar las enfermedades infecciosas emergentes.

Los estudios iniciados por investigadores son estudios clínicos iniciados y gestionados por investigadores no farmacéuticos.



Beneficios de los estudios iniciados por el investigador

- Atacar enfermedades de interés local.
- Los resultados son directamente aplicables a la población local.
- Ayudar en el desarrollo de políticas específicas para cada país.
- Realizado por investigadores sin conflictos de intereses comerciales.
- Responde a preguntas prácticas de la práctica diaria del médico.
- Genere datos de seguridad adicionales relevantes a nivel local.
- **Puede reutilizar medicamentos genéricos para nuevas indicaciones que no son comercialmente rentables.**





Barreras para los estudios iniciados por el investigador

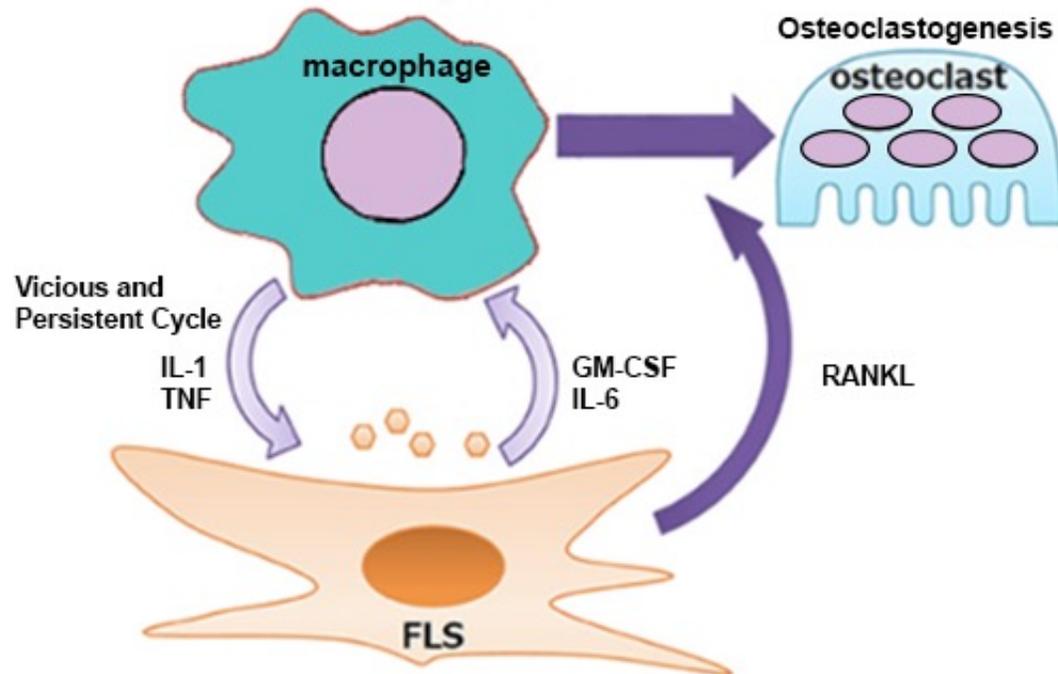
- Falta de capacidad financiera.
- Falta de talento humano.
 - Falta de entorno de investigació.
- Obstáculos regulatorios.

Tratamiento con metotrexato de la artritis causada por el virus Chikungunya



- El virus chikungunya es una enfermedad infecciosa emergente
- Se estima que el virus chikungunya infecta a 1 millón de personas al año
- Causa una artritis crónica debilitante en una cuarta parte de esos individuos.
- Actualmente no existe un tratamiento estándar basado en la evidencia para la artritis CHIKV
- Las directrices francesas sugieren el uso de metotrexato (MTX) para la artritis crónica por CHIKV; sin embargo, no existen ensayos controlados aleatorizados de MTX vs. placebo que respalden esta recomendación

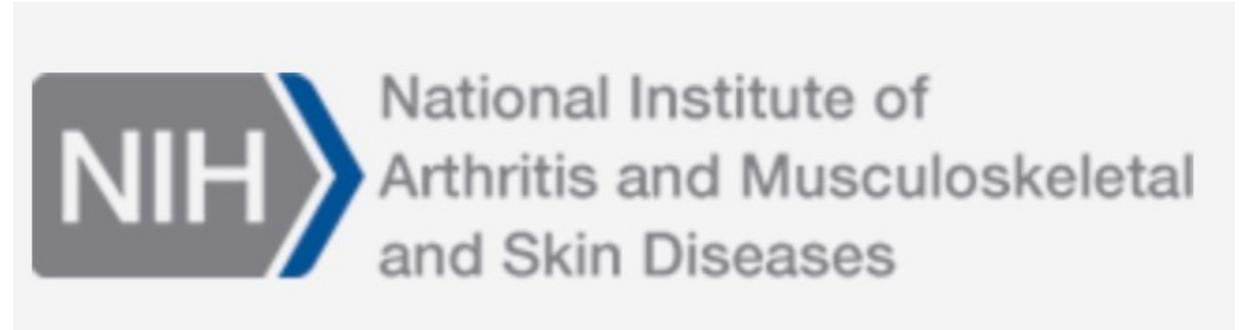
Mecanismo de acción hipotético



- Nuestra hipótesis es que los macrófagos activados a través de la infección directa con CHIKV o a través de la exuberante respuesta de interferón a la infección por CHIKV estimulan el FLS a través de IL-1 β .
- La artritis crónica por CHIKV se caracteriza por un índice significativamente más alto de GM-CSF e IL-6 que el encontrado en pacientes recuperados.
- Esto puede ser el resultado de un círculo vicioso en el que los FLS activados secretan IL-6 y GM-CSF, lo que conduce a una mayor expansión de los macrófagos y los macrófagos activan aún más el FLS a través de la producción de IL-1 β y TNF.
- Los FLS hiperactivados secretan RANKL que conduce a la destrucción ósea mediada por osteoclastos e IL-6 que promueve la sinovitis y la destrucción de las articulaciones.
- MTX podría funcionar en la artritis CHIKV al romper este ciclo de activación de FLS y macrófagos a través de la inhibición de IL-1 e IL-6.

Financiación

- El metotrexato es un medicamento genérico de bajo costo.
- Existe un interés farmacéutico limitado para invertir en costosos ECA de fase III.
- Estamos siendo financiados por los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. para investigar la utilidad de la monoterapia con metotrexato para la artritis crónica por chikungunya.
- *Asofarma proporciona placebo y metotrexato no etiquetado.*



Colaboradores



**THE GEORGE
WASHINGTON
UNIVERSITY**

WASHINGTON, DC



UC San Diego

Objetivos



Objetivo principal:

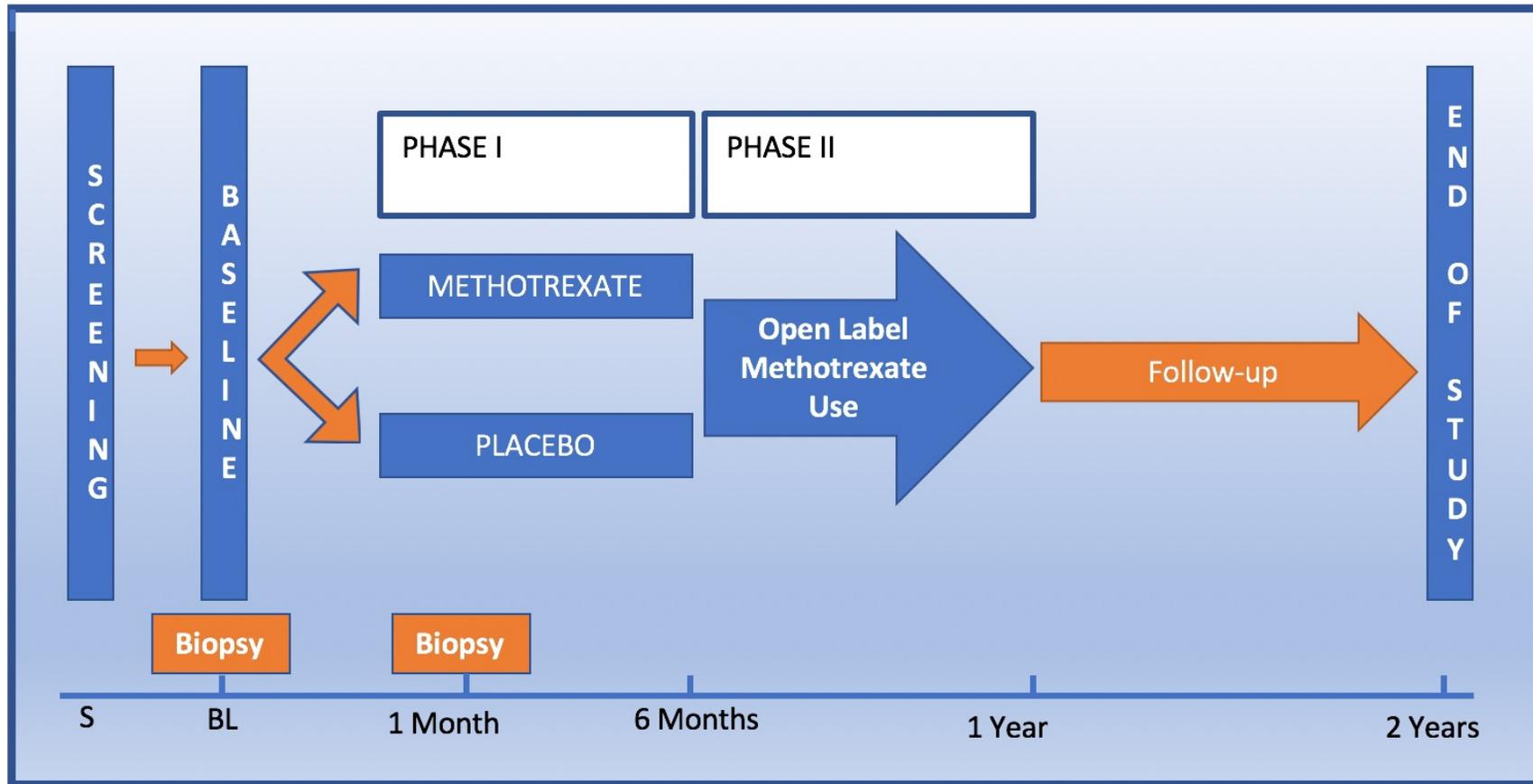
Determinar la eficacia del tratamiento oral con metotrexato frente a placebo durante 6 meses en la artritis crónica por CHIKV.



Objetivo Secundario:

Determinar el efecto del metotrexato sobre la inflamación sinovial y la biología mediante la obtención de muestras de biopsia sinovial antes y durante el tratamiento.

Diseño del ensayo MARCH

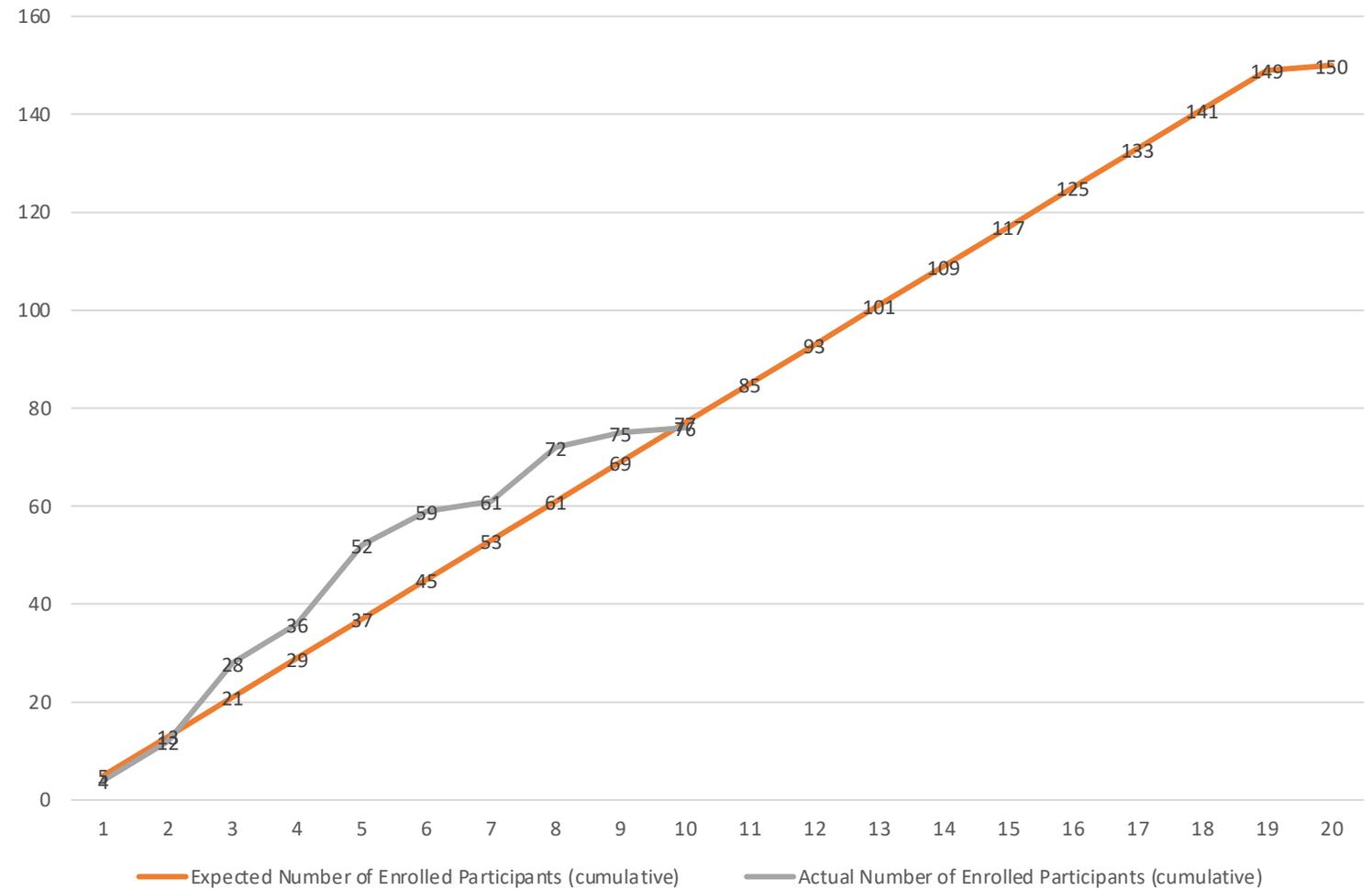


Determinar el efecto del metotrexato sobre la inflamación sinovial



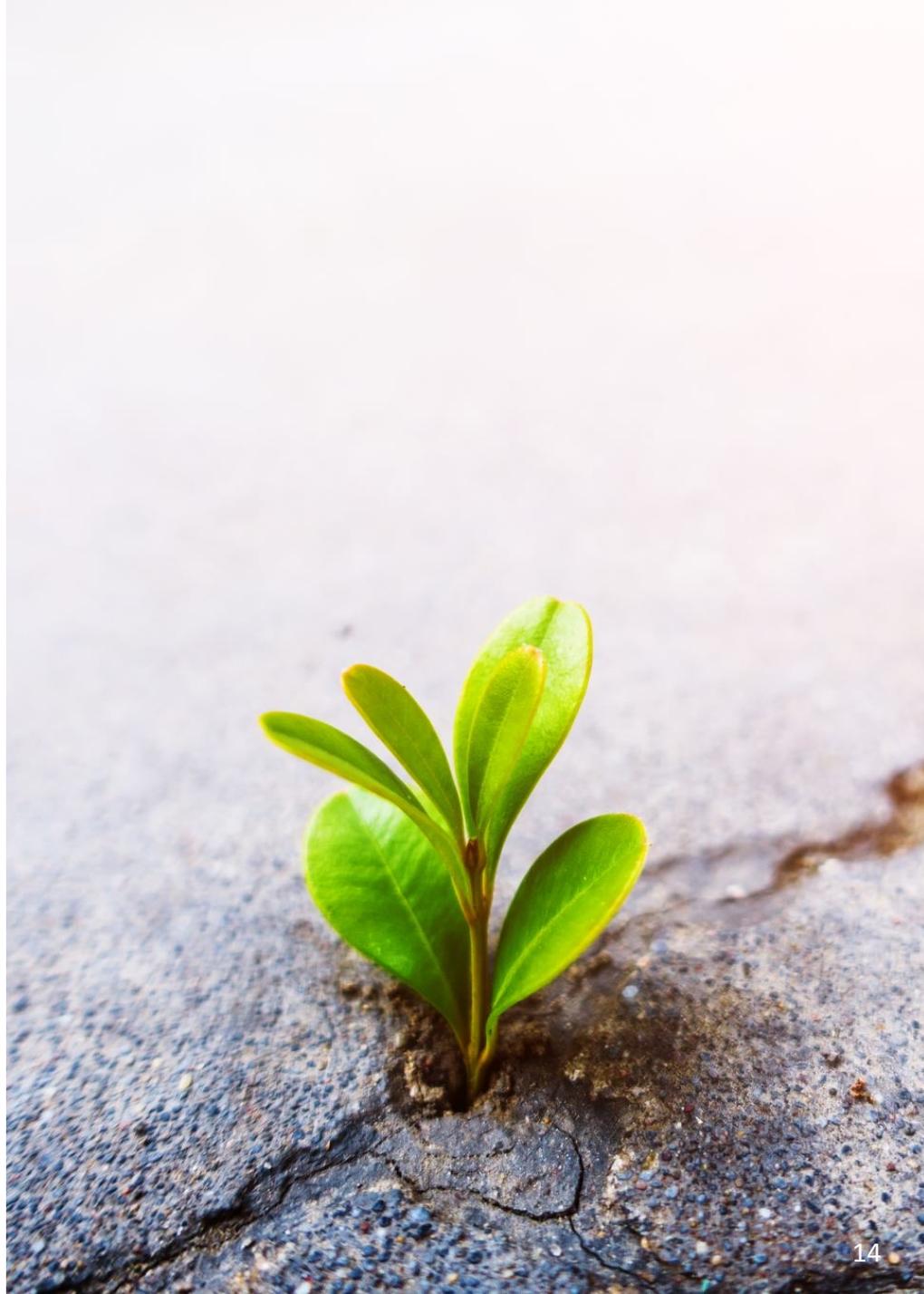
- **Motivos:** este estudio será el primer estudio de biopsia controlada que describa el impacto patológico del metotrexato en la artritis por CHIKV.
- **Enfoque:** realizaremos una biopsia de tejido sinovial en pacientes con artritis CHIKV antes y 6 semanas después del tratamiento con metotrexato (n-20) y placebo (n-10). Puntuaremos la inflamación sinovial y utilizaremos la inmunohistoquímica para evaluar la presencia de células T, células B y CHIKV en el tejido sinovial. Utilizaremos RNAseq para evaluar el transcriptoma del tejido sinovial.
- **Hipótesis:** los casos de artritis por CHIKV demostrarán la infiltración de leucocitos en el tejido sinovial que se correlacionará con la gravedad de la enfermedad. El tratamiento con metotrexato disminuirá la acumulación de macrófagos y células T en el tejido sinovial y disminuirá la señalización inflamatoria.

Inscripción

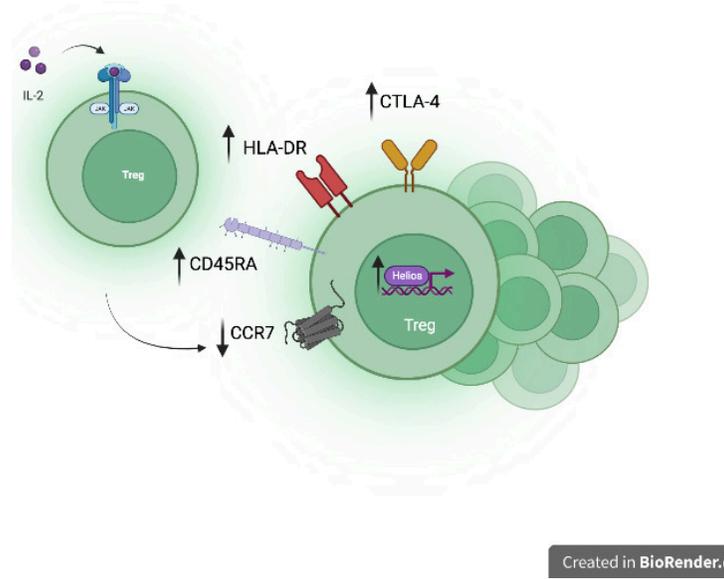
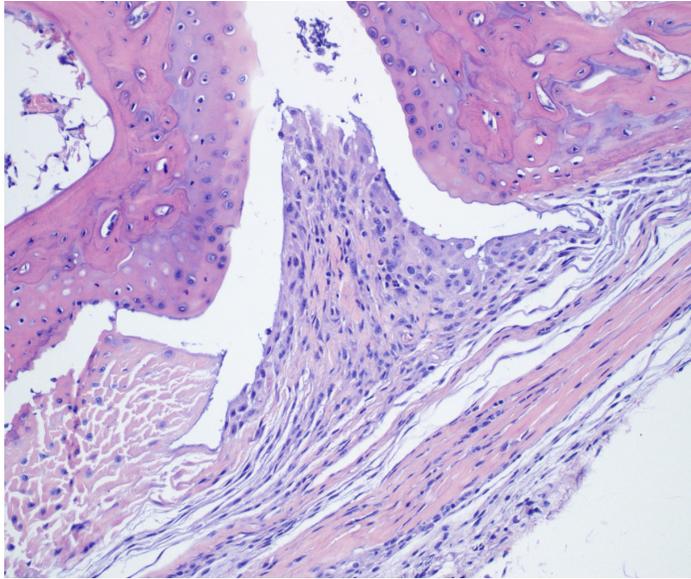


Impacto del ensayo MARCH

- Este trabajo definirá el papel y el mecanismo de MTX en el tratamiento de la artritis crónica por CHIKV con el objetivo de avanzar en el campo hacia pautas de tratamiento basadas en la evidencia.



Pasos futuros



Zanamivir para el tratamiento del síndrome de Permeabilidad vascular del dengue

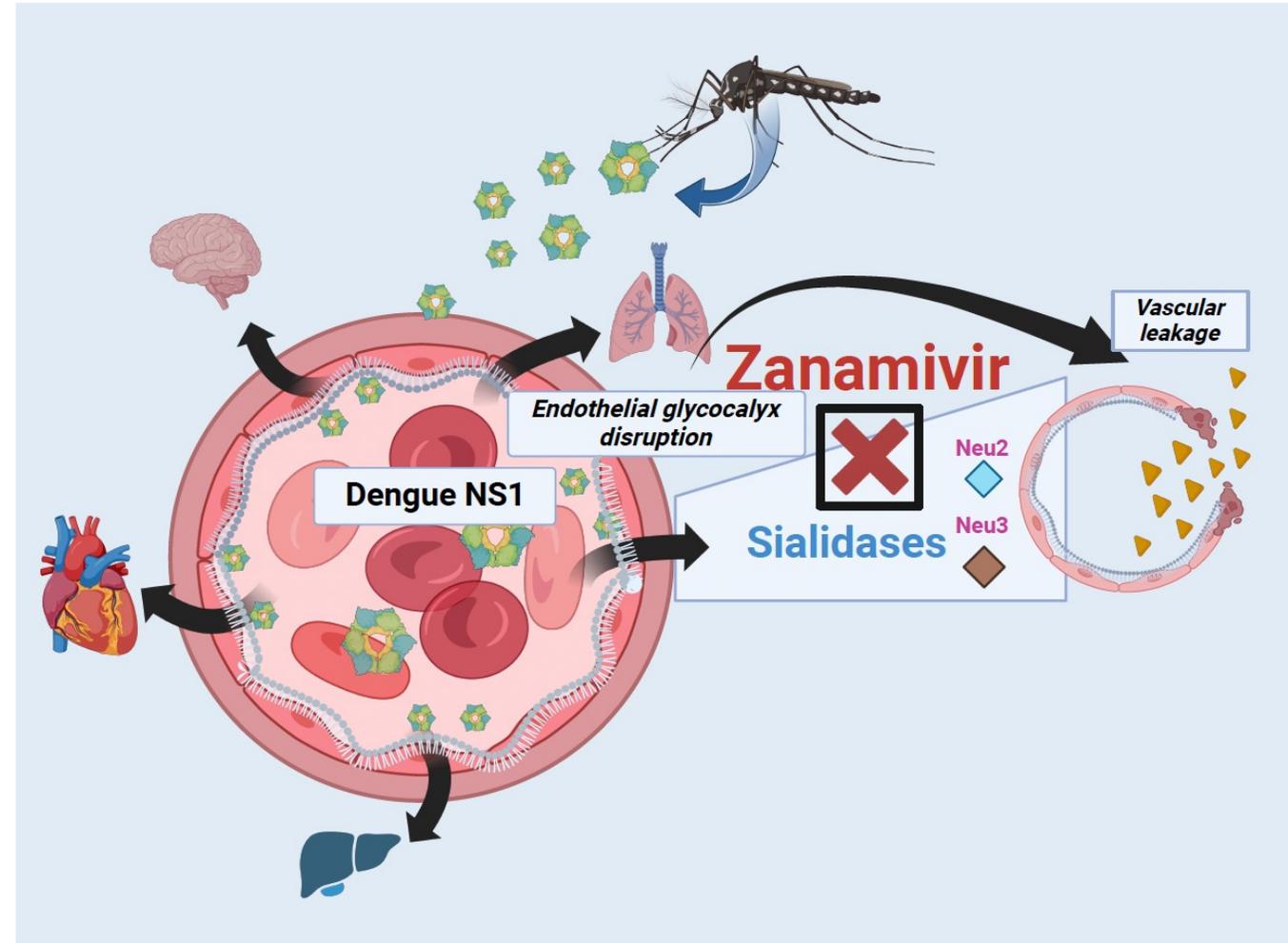
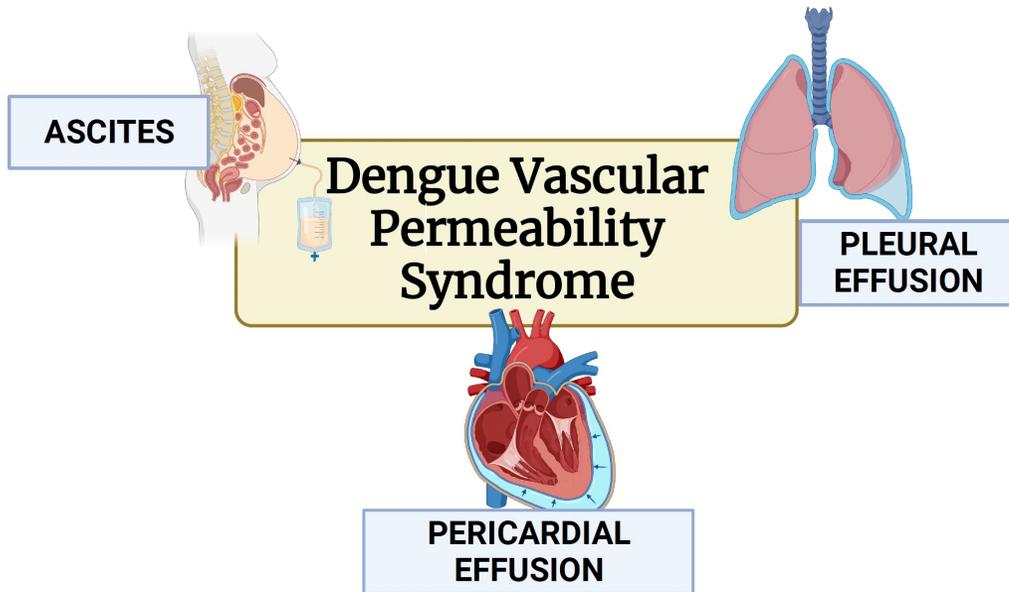


- El virus del dengue causa 96 millones de casos sintomáticos/año.
- Provoca fiebre alta y dolor muscular.
- 1 de cada 20 pacientes desarrolla dengue grave caracterizado por fugas de vasos sanguíneos que puede provocar shock y muerte.
- Actualmente no hay tratamiento para el dengue.



Reasignación del Zanamivir

- Un tratamiento antigripal, para tratar fugas vasculares en la infección por dengue
- Zanamivir inhibió fuga vascular en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*.



Colaboradores



THE GEORGE
WASHINGTON
UNIVERSITY

WASHINGTON, DC



Financiación

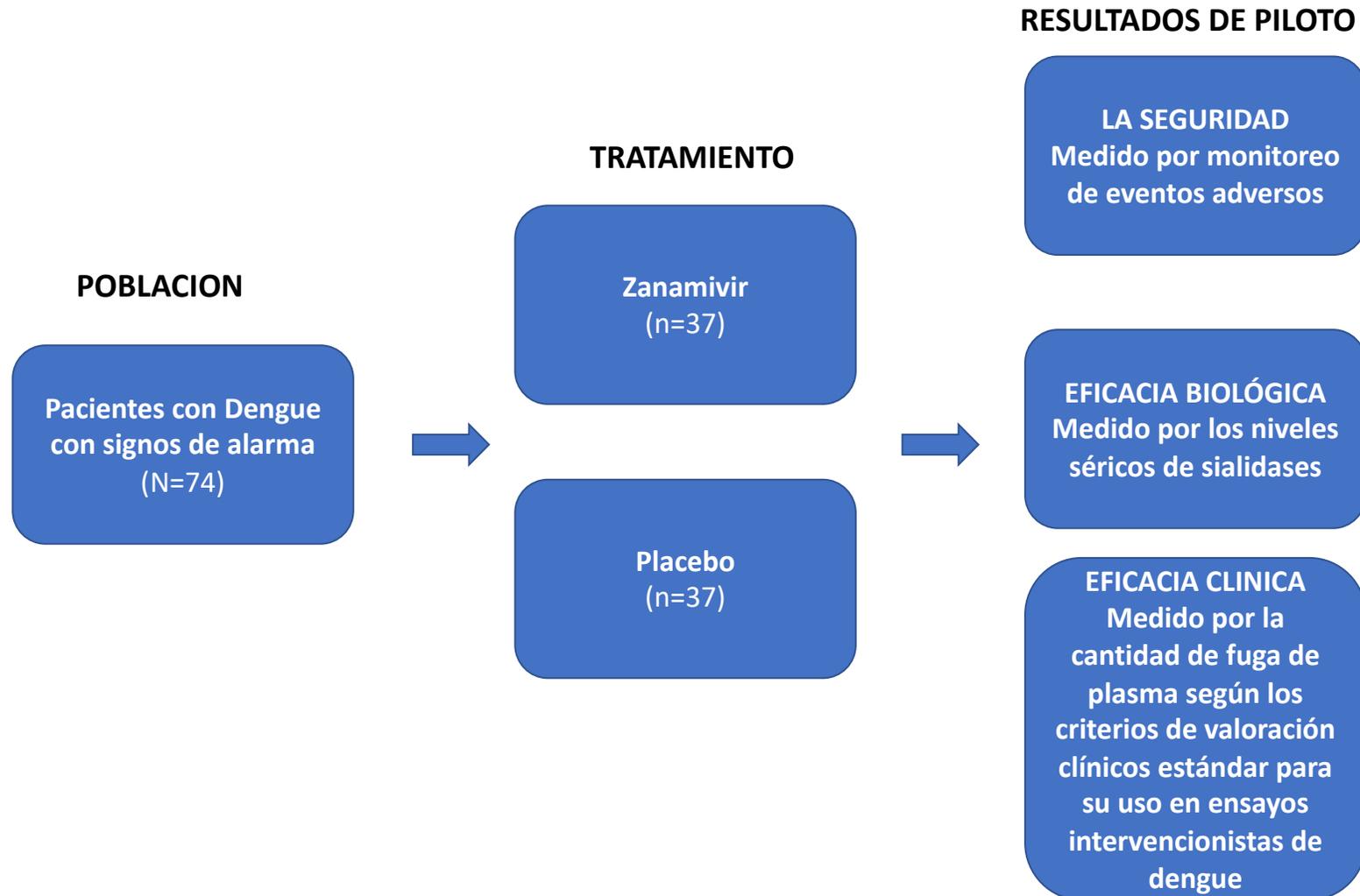
- Cures within Reach y la Universidad George Washington colaboraron para financiar este estudio con el fin de avanzar en la terapéutica
- GSK donará el medicamento.

**THE GEORGE
WASHINGTON
UNIVERSITY**

WASHINGTON, DC



Diseño del ensayo ZAP-DENGUE



Estrategias de reclutamiento



Impacto del ensayo ZAP-DENGUE

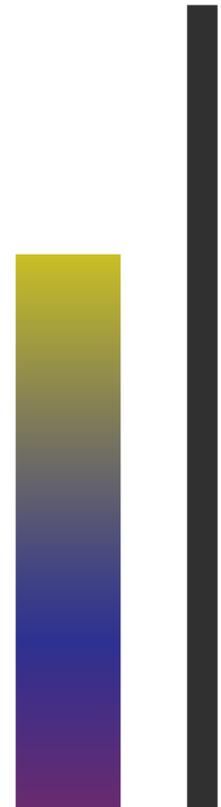
- **Impacto potencial del paciente:** Esperemos ayudar a los 20.000 pacientes quienes mueran de dengue al año.
- **Queremos prevenir enfermedades graves que requieran cuidados intensivos en 5 millones de personas al año.**





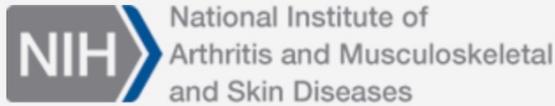
Iniciativa Nacional para la Transformación de la Investigación Clínica

Pasos futuros



Conclusiones

- Los estudios iniciados por el investigador podrían ser una herramienta para abordar las enfermedades emergentes de salud pública.
- Los medicamentos genéricos (ej. metotrexato) se pueden reasignar.
- Los ensayos iniciados por investigadores pueden ser financiados por el gobierno (NIH), universidades (GW) y fundaciones sin fines de lucro (Cures within Reach).
- Las compañías farmacéuticas desempeñan un papel fundamental en el apoyo a los ensayos iniciados por los investigadores con orientación, donación de medicamentos y logística.
- Las colaboraciones entre el gobierno, la universidad y las redes médicas privadas son fundamentales para ejecutar el trabajo.



¡Gracias!

