

THE HAT PLATFORM: SIX YEARS OF REGIONAL COLLABORATIONS FOR SUSTAINABLE RESULTS

HUMAN AFRICAN TRYPANOSOMIASIS

Human African trypanosomiasis (HAT), or sleeping sickness, is caused by a protozoan parasite (*Trypanosoma brucei gambiense* in West and Central Africa and *Trypanosoma brucei rhodesiense* in East Africa) transmitted by the bite of a tsetse fly. Stage 1 of the disease is often asymptomatic for years until infection crosses into the central nervous system and brain – stage 2. Without treatment, sleeping sickness is fatal. Currently available treatments are limited to drugs developed decades ago that are either highly toxic, difficult to administer in resource-limited settings, or are only effective in one stage of the disease. In addition, prior to being treated, the stage of the disease must be determined using a diagnostic spinal tap to extract cerebrospinal fluid from the patient.

WHY FOCUS ON HUMAN AFRICAN TRYPANOSOMIASIS?

- Sleeping sickness is fatal if left untreated.
- Currently available medications are either toxic, effective in only one stage of the disease, or not suited for peripheral healthcare centres.
- While current numbers of reported cases are decreasing, similar periods of decline have occurred in the past but have been followed by re-emergence of the disease due to lack or abandonment of surveillance and control efforts.
- An easy-to-use, oral treatment, active against both stages of the disease, combined with a simplified diagnostic test (rather than the currently used spinal tap), is necessary to contribute to sustainable elimination of the disease.

ABOUT THE PLATFORM

Launched in Kinshasa (Democratic Republic of Congo—DRC) in 2005, and supported by the Drugs for Neglected Diseases *initiative*, the HAT Platform is a clinical research and access supporting network that brings together key regional actors involved in the control of HAT in endemic countries, notably Ministries of Health, National Control Programmes, regulatory agencies, academia, clinicians, and NGOs. The HAT Platform holds a coordination committee meeting twice a year and an annual scientific meeting.

OBJECTIVES

The overall aim of this platform is to build and strengthen clinical trial capacities (human resources, infrastructure, equipment) and methodologies in HAT-endemic countries so that new and promising treatments for this fatal disease can be rapidly and effectively evaluated, registered, and made available to patients.

To do so, the HAT Platform addresses specific objectives:

- Define patient needs, notably by establishing and adapting the ideal target product profile for treatments
- Create and further develop local capacity to conduct HAT clinical trials
- Improve clinical trial methodologies
- Share knowledge and information, including research progress, among HAT-endemic countries
- Advocate for policy change to include new treatments in national policies
- Facilitate patient access to treatments.

ACHIEVEMENTS

Treatments

The HAT Platform has facilitated the implementation and access of nifurtimox-eflornithine combination therapy (NECT) for stage 2 HAT in platform member countries, by working closely with national authorities and control programmes. NECT represents the first improved therapeutic option for sleeping sickness in 25 years. Currently implemented in 11 endemic countries, nearly two-thirds (62%) of stage 2 HAT patients were treated with NECT in 2010. NECT was included in the Essential Medicines List (EML) of the World Health Organization (WHO) in 2009.

Clinical trials

- Participation in the ongoing clinical trial NECT-Field, covering 6 trial sites in DRC, assessing the clinical response of NECT administration in field conditions, including pregnant and breastfeeding women as well as children. To date 630 patients treated.
- Participation in the forthcoming pivotal Phase II/III clinical trial, covering six trial sites in three endemic countries, for fexinidazole, a promising oral drug candidate for stage 2 HAT.

Capacity Strengthening

A vital aspect of the HAT Platform is its contribution to building capacity in endemic countries. Since its inception, the HAT Platform has offered training to 400 researchers, monitors, and practitioners in Good Clinical Practices (GCP), research ethics, pharmacovigilance, and HAT patient examination techniques.

Training activities	Date and place	Observation
Setting-up of ethics committees and training of the members	Kinshasa, March 2007	15 people
	Khartoum, July 2007	32 people
	Kampala, November 2007	30 people
	Luanda, May 2008	20 people
	Juba, December 2009	25 people
Training of physicians in good clinical practice	Bangui, February 2010	20 people
	Nairobi, October 2006	32 people
	Kinshasa and Mbujimayi, April 2010	18 people
Training of physicians on the clinical examination of HAT patients	Kinshasa, April 2007	25 physicians: 2 from Angola, 3 from RoC, 20 from DRC
	Kampala, March 2008	13 participants: 2 from Angola, 2 from RoC, 3 from DRC, 2 from Sudan, 2 from Kenya, and 2 from Uganda
Training of nurses and physicians on NECT administration	Oriental Kasai, November 2010	22 nurses
	North Bandundu, December 2010	29 nurses and physicians
	South Bandundu, December 2010	80 nurses and physicians
Training on pharmacovigilance	Kinshasa, April 2011	40 participants: 3 from Angola, 2 from Chad, 2 from CAR and 33 from DRC

Communication and Advocacy

- Regular updates on HAT research and HAT Platform activities are disseminated via the semi-annual *HAT Platform Newsletter* (9 issues published until Summer 2011).
- Advocacy in member countries for quick adoption of NECT as first-line treatment for stage 2 HAT.
- Establishment and dissemination of an Ethics Evaluation in Research Guidance for HAT.

PARTNER INSTITUTIONS AND NETWORKS

- National Control Programmes of the most affected endemic countries (Angola, Central African Republic, Chad, Democratic Republic of the Congo, Republic of the Congo, South Sudan, and Uganda)
- Institut National de Recherche Biomédicale (INRB), DRC
- Centre Interdisciplinaire de bioéthique pour l'Afrique francophone (CIBAF), DRC
- Tropical Medicine Research Institute (TMRI), Sudan
- Kenya Agricultural Research Institute – Trypanosomiasis Research Centre (KARI-TRC), Kenya
- Institut Pasteur (Bangui), Central African Republic
- Regional networks such as Eastern Africa Network for Trypanosomiasis (EANETT)
- Swiss Tropical and Public Health Institute (Swiss TPH), Switzerland
- Institute of Tropical Medicine (ITM), Antwerp, Belgium
- Médecins Sans Frontières (MSF) International
- Epicentre, France
- Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), Switzerland
- World Health Organization (WHO), Department of Control of Neglected Tropical Diseases, observer

CONCLUSIONS

The HAT platform has the specificity of **bringing together regional actors**. It **defines patient needs** in the local and national contexts where the disease is endemic and **reinforces research and clinical capacities** in endemic regions, particularly by creating clinical trial methodologies in compliance with Good Clinical Practices (GCP) standards as well as by providing on-site training in clinical research in sometimes very remote settings. It also addresses **infrastructural requirements** where necessary. It is crucial to increasing the chances of registration, uptake, and **sustainable patient access to new treatments**.

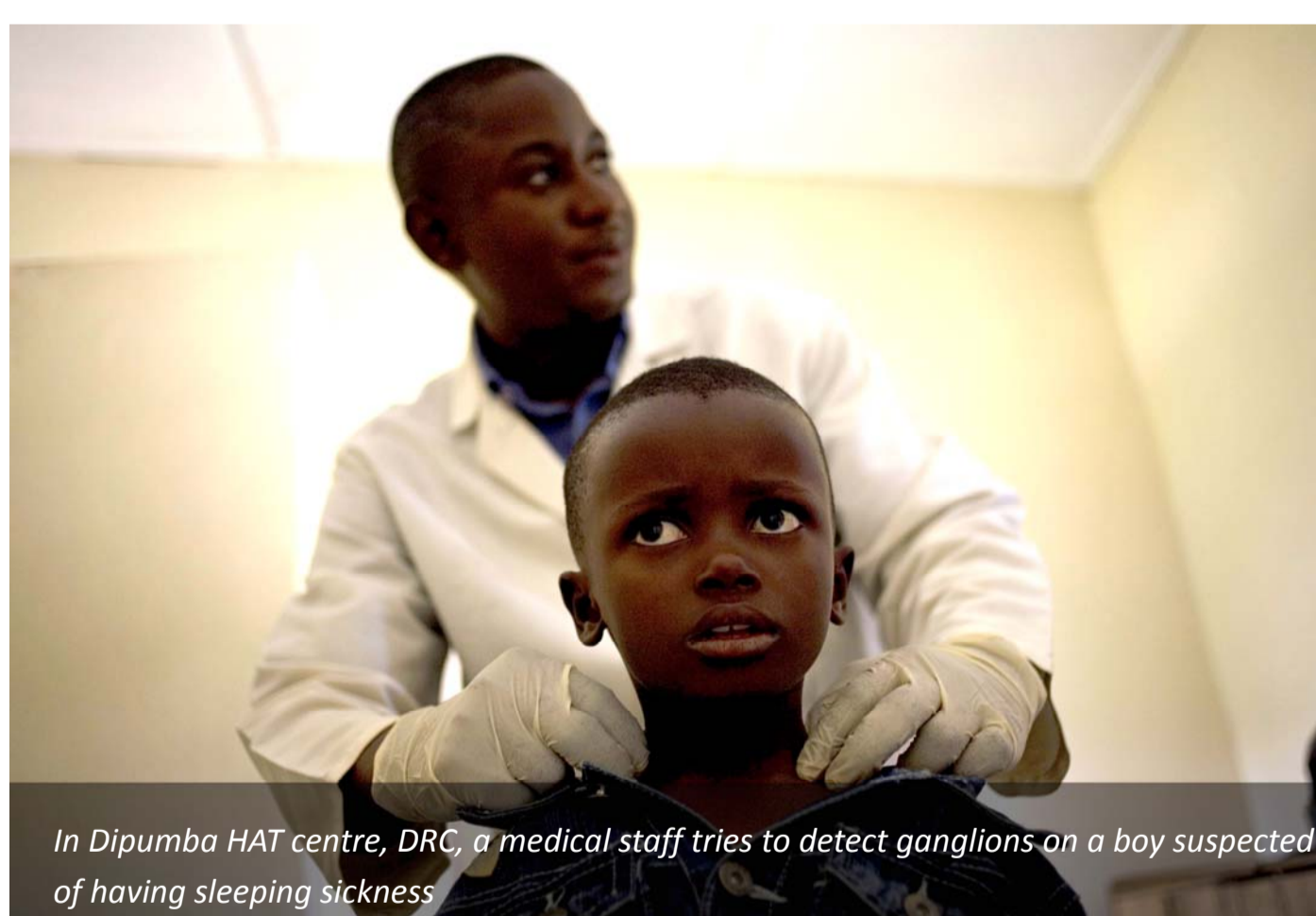
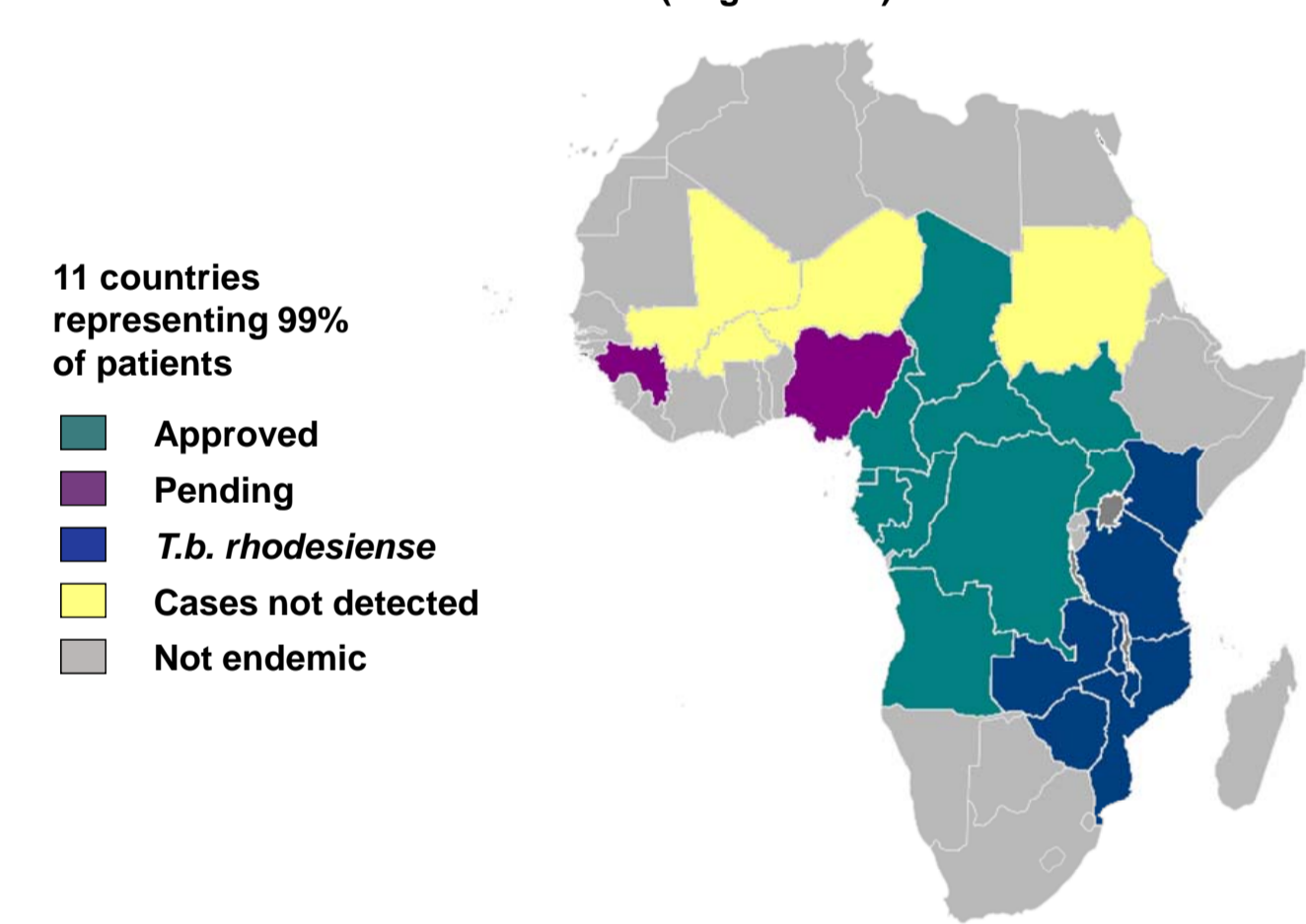
Dr. Kadima Ebeja Augustin

Coordinator of the HAT Platform

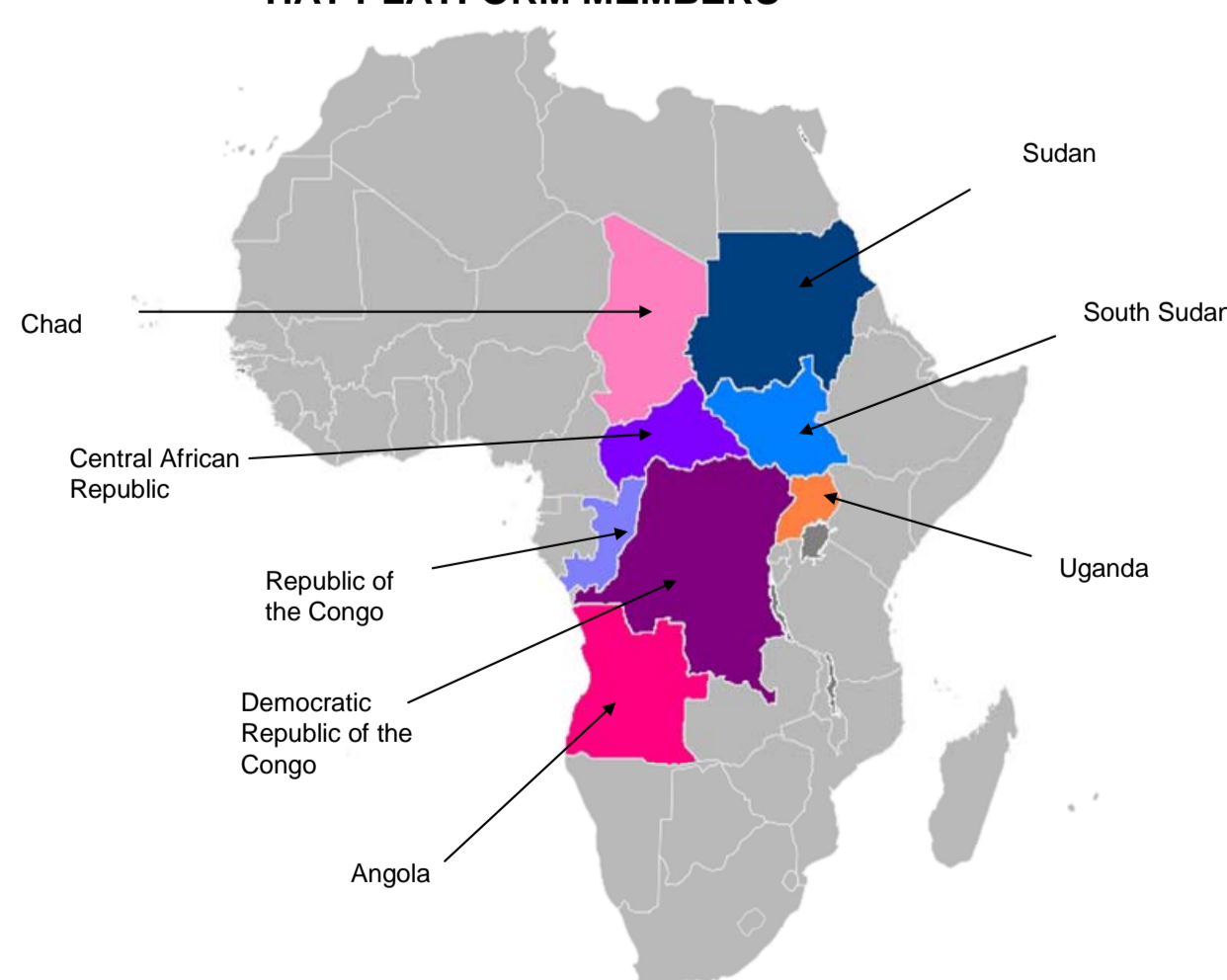
Av Mpeti n°11, Q/ Socimat
C/ Ngombe
Kinshasa
R.D.Congo
Tél 00243 810812238



NECT REGISTRATION (August 2011)



HAT PLATFORM MEMBERS



LA PLATEFORME THA: SIX ANS DE COLLABORATIONS REGIONALES POUR DES RESULTATS DURABLES

TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE

La trypanosomiase humaine africaine (THA), ou maladie du sommeil, est provoquée par un protozoaire parasite (*Trypanosoma brucei gambiense* en Afrique de l'ouest et centrale, et *Trypanosoma brucei rhodesiense* en Afrique de l'est) transmis par la piqûre de la mouche tsé-tsé. Le stade 1 de la maladie reste souvent asymptomatique pendant des années, et ce n'est que lorsque le trypanosome traverse la barrière hémato-méningée et pénètre dans le système nerveux central et le cerveau que le stade 2 de la maladie se déclare. Si elle n'est pas traitée, la maladie du sommeil est mortelle. Les médicaments actuels ont été développés il y a plusieurs décennies, et ils sont hautement toxiques, difficiles à administrer dans un contexte de ressources limitées, ou efficaces sur un seul stade de la maladie. Par ailleurs, ces traitements nécessitent la détermination préalable du stade de la maladie, basée sur l'analyse d'un échantillon de liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire.

POURQUOI S'INTÉRESSER À LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE ?

- La maladie du sommeil est une maladie mortelle si elle n'est pas traitée.
- Les médicaments actuels sont toxiques, efficaces sur un seul stade de la maladie, ou inadaptés aux centres de santé périphériques.
- Le nombre de cas déclarés est en baisse actuellement, mais des périodes de déclin similaires dans le passé ont été suivies d'une recrudescence de la maladie suite au relâchement de la surveillance et des mesures de lutte.
- Une élimination durable de la maladie devra nécessairement passer par la mise à disposition des patients d'un traitement actif par voie orale, facile à utiliser, et efficace sur les deux stades de la maladie, ainsi que d'un test diagnostique simplifié (remplaçant la ponction lombaire pratiquée actuellement).

À PROPOS DE LA PLATEFORME

Créée à Kinshasa (République Démocratique du Congo - RDC) en 2005 sous l'égide de DNDi (Drugs for Neglected Diseases *initiative*), la Plateforme THA est un réseau régional qui vise à renforcer les capacités de recherche clinique et à faciliter l'accès au traitement. Elle réunit les acteurs régionaux clés impliqués dans la lutte contre la THA dans les pays endémiques, tels que les ministères de la santé, les programmes nationaux de lutte contre la THA, les instances réglementaires, les chercheurs universitaires, les cliniciens, et les ONG. La Plateforme THA organise deux fois par an une réunion de son comité de coordination ainsi qu'une réunion annuelle scientifique.

OBJECTIFS

L'objectif principal de la Plateforme est de renforcer les capacités de recherche clinique (ressources humaines, infrastructures, équipements) et les méthodologies dans les pays endémiques, afin que de nouveaux traitements prometteurs pour cette maladie mortelle soient rapidement et efficacement évalués, autorisés et mis à la disposition des patients.

Pour réaliser ces objectifs, la Plateforme THA s'est fixée des objectifs spécifiques :

- Définir les besoins des patients, notamment en établissant et en adaptant le profil du produit cible idéal pour les traitements
- Créer et poursuivre le développement des capacités locales de recherche clinique sur la THA
- Améliorer les méthodologies des études cliniques
- Échanger les connaissances et les informations, y compris sur l'état d'avancement de la recherche, dans les pays endémiques
- Plaider pour un changement de politique afin d'intégrer les nouveaux traitements dans les politiques nationales
- Faciliter l'accès aux traitements pour les patients.

RÉALISATIONS

Traitements

La Plateforme THA a facilité l'adoption et l'accès à la combinaison thérapeutique nifurtimox-éflornithine (NECT) pour la THA au stade 2 dans les pays membres de la Plateforme, en travaillant en étroite collaboration avec les autorités nationales et les programmes de lutte contre la THA. La combinaison NECT constitue la première amélioration thérapeutique pour la maladie du sommeil depuis 25 ans. Actuellement utilisée dans 11 pays endémiques, elle a déjà été administrée à près de deux tiers des patients atteints de THA de stade 2 (62%) en 2010. NECT a été ajouté à la Liste des Médicaments Essentiels (LME) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2009.

Études cliniques

- Participation à l'étude clinique en cours NECT-Field, menée dans 6 sites en RDC, pour évaluer la réponse clinique à l'administration de NECT dans des conditions de terrain, y compris chez des femmes enceintes et allaitantes ainsi que chez des enfants. À ce jour, 630 patients ont été traités.
- Participation à l'étude clinique pivot de phase II/III, prévue pour démarrer dans six sites situés dans trois pays endémiques, afin d'évaluer le fexinidazole, un médicament candidat prometteur actif par voie orale, pour traiter la THA au stade 2.

Renforcement des capacités

Un aspect essentiel de la Plateforme THA est sa contribution au renforcement des capacités dans les pays endémiques. Depuis sa création, la Plateforme THA a formé 400 chercheurs, moniteurs, et praticiens aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), à l'éthique dans la recherche médicale, à la pharmacovigilance, et aux techniques d'examen des patients atteints de THA.

Activités réalisées	Lieu et Date	Observation
Mise en place des comités d'éthique et formation des membres	Kinshasa, mars 2007	15 personnes
	Khartoum, juillet 2007	32 personnes
	Kampala, novembre 2007	30 personnes
	Luanda, mai 2008	20 personnes
	Juba, décembre 2009	25 personnes
Formation des médecins en bonnes pratiques cliniques	Bangui, février 2010	20 personnes
	Nairobi, octobre 2006	32 personnes
	Kinshasa et Mbujimayi, avril 2010	18 personnes
Formation des médecins à l'examen clinique du malade atteint de THA	Nairobi, mai 2010	3 personnes
	Kinshasa, avril 2007	25 médecins dont 2 d'Angola, 3 du Congo Brazzaville, 20 de la RDC
Formation des moniteurs cliniques	Kampala, mars 2008	13 participants dont 2 d'Angola, 2 du Congo Brazzaville, 3 de RDC, 2 du Soudan, 2 du Kenya et 2 d'Ouganda
Formation des équipes de soin à l'administration de NECT	Kasal oriental, novembre 2010	22 infirmiers
	Bandundu Nord, décembre 2010	29 infirmiers et médecins
	Bandundu Sud, décembre 2010	80 infirmiers et médecins
Formation sur la pharmacovigilance	Kinshasa, avril 2011	40 participants dont 3 de l'Angola, 2 du Tchad, 2 de République centrafricaine et 33 de la RDC

Communication et plaidoyer

- Communication régulière des dernières avancées de la recherche sur la THA et les activités de la Plateforme THA par le biais de son *Bulletin d'information* semestriel.
- Plaidoyer dans les pays membres pour encourager l'adoption rapide de NECT comme traitement de première ligne de la THA au stade 2.
- Définition et circulation des directives concernant les aspects éthiques de la recherche sur la THA.

INSTITUTIONS ET RÉSEAUX PARTENAIRES

- Programmes nationaux de lutte contre la THA dans les pays endémiques les plus touchés (Angola, République Centrafricaine, Tchad, République Démocratique du Congo, République du Congo, Sud Soudan et Ouganda)
- Institut National de Recherche Biomédicale (INRB), RDC
- Centre Interdisciplinaire de bioéthique pour l'Afrique francophone (CIBAF), RDC
- TMRI (*Tropical Medicine Research Institute*), Soudan
- KARI-TRC (*Kenya Agricultural Research Institute – Trypanosomiasis Research Centre*), Kenya
- Institut Pasteur (Bangui), République Centrafricaine
- Réseaux régionaux, tels que EANETT (*Eastern Africa Network for Trypanosomiasis*)
- Institut tropical et de santé publique suisse (*Swiss TPH*), Suisse
- Institut de Médecine Tropicale (IMT), Anvers, Belgique
- Médecins Sans Frontières (MSF) International
- Epicentre, France
- FIND (*Foundation for Innovative New Diagnostics*), Suisse
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Département de lutte contre les maladies tropicales négligées, observateur

CONCLUSIONS

La particularité de la Plateforme THA est de **réunir l'ensemble des acteurs régionaux** impliqués dans la lutte contre la THA. Elle **définit les besoins des patients** et **renforce les capacités locales de recherche clinique** dans les pays endémiques (formation, infrastructure). La plateforme joue un rôle-clé pour **faciliter un accès durable aux nouveaux médicaments** (enregistrement, mise à disposition, administration).

Dr. Kadima Ebeja Augustin

Coordinateur de la Plateforme THA