

# P & D para o Tratamento da Leishmaniose Visceral: Perspectivas de Curto a Longo Prazo

**Fabiana P Alves**

**XLVII Congresso da Sociedade Brasileira de  
Medicina Tropical  
Natal, Mar 2011**



# DNDi: um modelo inovador de P&D

- Organização sem fins lucrativos dedicada a P&D de medicamentos, fundada em 2003
- Atende às necessidades dos pacientes mais negligenciados
- Utiliza recursos de instituições públicas, empresas privadas e entidades filantrópicas

## 7 Parceiros

### ● Fundadores

- Conselho Indiano de Pesquisa Médica (ICMR)
- Instituto de Pesquisa Médica do Quênia (KEMRI)
- Ministério da Saúde da Malásia
- Fiocruz (Brasil)
- Médicos Sem Fronteiras (MSF)
- Instituto Pasteur (França)
- WHO/TDR (observador permanente)



2010: a DNDi se estabeleceu como uma entidade brasileira, a fim de exercer um papel estratégico no âmbito das doenças negligenciadas, no Brasil e na América Latina, realizar um trabalho de *advocacy* e buscar financiamento local.

# Principais Objetivos da DNDi

- Fornecer **6 - 8 novos tratamentos até 2014** para a doença do sono, doença de Chagas, leishmaniose, e malária
- Estabelecer um pipeline robusto para necessidades futuras
- Usar e fortalecer capacidades existentes em países endêmicos
- Aumentar a conscientização e defender uma maior **responsabilidade pública**



sickness  
Best  
science  
for the  
most  
neglected

# Escopo de atividades da DNDi

Foco Principal em Major focus on cinetoplastídeos (HAT / Leishmaniasis / Chagas)



3 Doenças  
Principais

3 Doenças principais + malária:  
completa a 2 CDF

# Modelo de construção de portfólio da DNDi

- Bibliotecas existentes de compostos
- Novos compostos líderes

**Projetos de longo prazo**

- Novas formulações (combinações em dose fixa)
- Novas indicações de medicamentos existentes

**Projetos de médio prazo**

- Processo de registro
- Extensão geográfica

**Projetos de curto prazo**



# Portfólio de Projetos – 2011



Atividades de descoberta:

- Pesquisa de compostos
- Classes químicas
- Baseado nos alvos terapêuticos
- Screening

Consórcio THA

- Scynexis
- Pace Univ.

Consórcio VL

- Advinus
- CDRI

Consórcio de Chagas

- CDCO
- Epichem
- Murdoch Univ.
- Federal de Outro Preto

Nitroimidazole backup (HAT)

Oxaborole (HAT)

Alternative formulations of Amphotericin B (VL)

Nitroimidazole (VL)

Drug combination (Chagas)

K777 (Chagas)

Exploratory

Fexinidazole (HAT)

Terapia de Combinação (LV na Asia)

Terapia de Combinação (LV na Africa)

- AmBisome®
- Miltefosine

Terapia de Combinação (LV na Latin America)

Benznidazole Pediátrico (Chagas)

Azoles E1224 & Biomarker (Chagas)

Exploratório

ASAQ (Malária)

Dose Fixa Artesunate/ Amodiaquine

ASMQ (Malária)

Dose Fixa Artesunate/ Mefloquine

NECT (Estágio 2 HAT)

Nifurtimox - Eflornithine Co-Administração

Terapia de Combinação (LV na Africa) SSG&PM

**um pipeline robusto**

Maiores Colaborações:

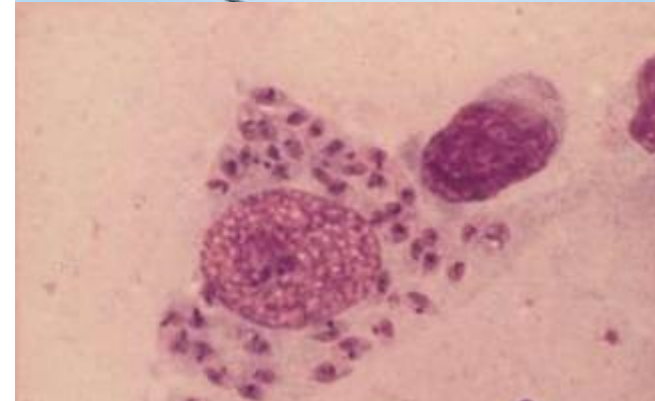
- Fontes para compostos hit e líderes: GSK, Anacor, Merck, Pfizer, Novartis (GNF, NITD), TB Alliance,...
- Screening Recursos: Eskitis, Institut Pasteur Korea, Univ. de Dundee,...
- Centros de Referência de screening LSHTM, Swiss Tropical & Public Health, University of Antwerp

**6 a 8 novos tratamentos até 2014**

# **Estratégia de Desenvolvimento de novos tratamentos para Leishmaniose Visceral**

# Leishmaniose Visceral (VL)

- 200 milhões em risco em risco no mundo (cerca de 70 países)
- Transmitida por flebótomos
- **Sintomas:** febre prolongada, aumento de baço e fígado, perda significativa de peso, anemia progressiva
- **Fatal se não tratada**
- **Medicamentos atuais:** antimoniais, Amphotericin B, AmBisome®, miltefosina, paromomicina
- **Necessidades:**
  - Tratamento oral, seguro, efetivo, de baixo custo e curta duração





# Portfólio de Projetos – 2011 FAZER VL



Atividades de descoberta:

- Pesquisa de compostos
- Classes químicas
- Baseado nos alvos terapêuticos
- Screening

Consórcio THA

- Scynexis
- Pace Univ.

Consórcio VL

- Advinus
- CDRI

Consórcio de Chagas

- CDCO
- Epichem
- Murdoch Univ.
- Federal de Outro Preto

Nitroimidazole backup (HAT)

Oxaborole (HAT)

Alternative formulations of Amphotericin B (VL)

Nitroimidazole (VL)

Drug combination (Chagas)

K777 (Chagas)

Exploratory

Fexinidazole (HAT)

Terapia de Combinação (LV na Asia)

Terapia de Combinação (LV na Africa)

- AmBisome®
- Miltefosine

Terapia de Combinação (LV na Latin America)

Benznidazole Pediátrico (Chagas)

Azoles E1224 & Biomarker (Chagas)

Exploratório

ASAQ (Malária)

Dose Fixa Artesunate/ Amodiaquine

ASMQ (Malária)

Dose Fixa Artesunate/ Mefloquine

NECT (Estágio 2 HAT)

Nifurtimox - Eflornithine Co-Administração

Terapia de Combinação (LV na Africa)

SSG&PM

**um pipeline robusto**

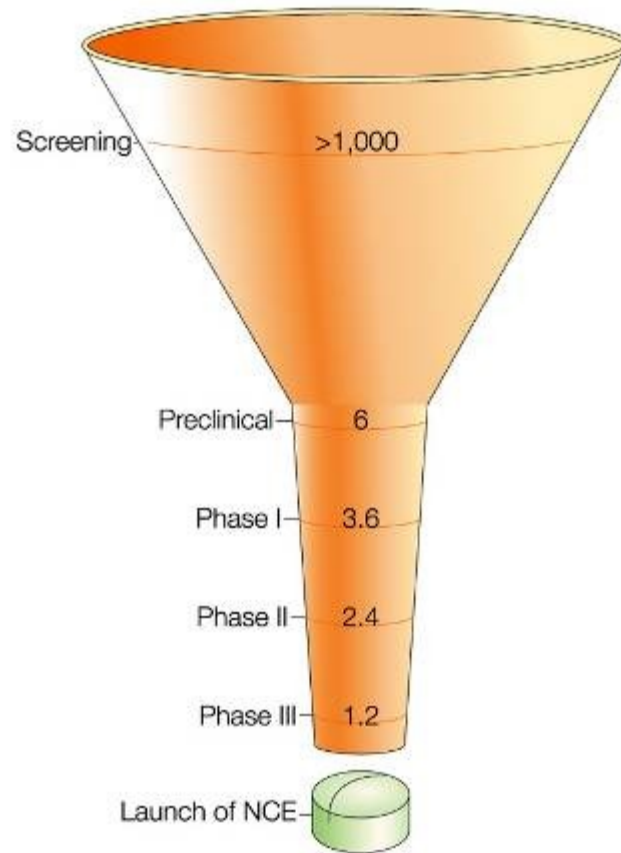
Maiores Colaborações:

- Fontes para compostos hit e líderes: GSK, Anacor, Merck, Pfizer, Novartis (GNF, NITD), TB Alliance,...
- Screening Recursos: Eskitis, Institut Pasteur Korea, Univ. de Dundee,...
- Centros de Referência de screening LSHTM, Swiss Tropical & Public Health, University of Antwerp

**6 a 8 novos tratamentos até 2014**

# Riscos em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos farmacêuticos

(Preziosi, P. 2004, Nature Reviews in Drug Discovery 3, 521-526)

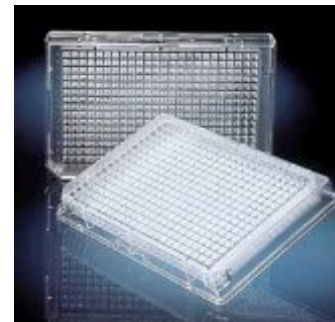
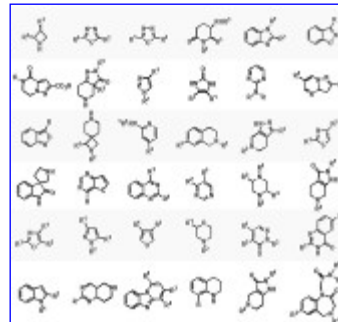
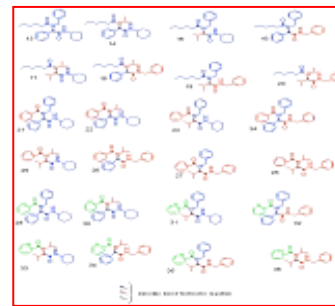
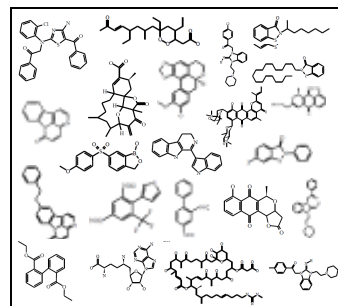


# Descoberta – Construindo o Pipeline

## 1) Acesso a livrarias de compostos químicos diversos

### Acordos com a indústria farmacêutica

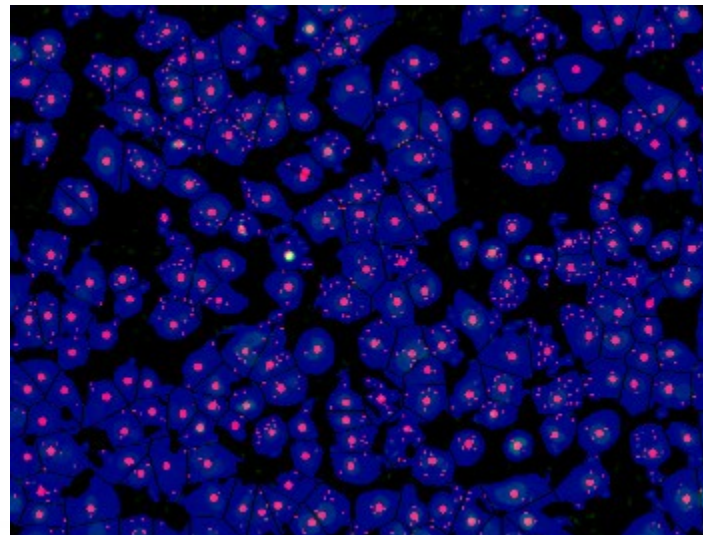
- Merck
- Pfizer
- GNF (Genomics Institute of the Novartis Research Foundation)
- Outros em negociação



# Descoberta

## Triagem e otimização de líderes de compounds

HTS desenvolvido e disponível no Instituto Pasteur Korea



**VL Consórcio de Otimização de Líderes**

Advinus Therapeutics,  
Central Drug Research Institute



# L eishmaniose: Um pipeline sólido



Da descoberta inovadora à demonstração  
clínica de tratamentos de combinação  
eficazes

Descoberta

High-Troughput  
Screening no IPK



Advinus, CDRI,  
IRD, Anacor

Fase pré-  
clínica

Nitroimidazóis



Sinergia entre  
PDPs

Fase clínica

Terapia  
combinada

Combo VL Ásia

Combo VL LA



Disponível aos  
pacientes

Terapia  
combinada

Combo VL  
África



# Séries de Nitroimidazol

## Líderes promissoras da TB Alliance

- Compostos desenvolvidos pela TB Alliance se mostraram como uma grande promessa para o tratamento de leishmaniose
- Sinergia entre duas PDPs – colaboração para o benefício do paciente
- Outros estudos pré-clínicos na:
  - CDRI, Índia
  - Advinus Therapeutics, India
  - Universidade de Auckland, NZ
  - LSHTM, UK



# Terapia de Combinação em LV

## Extensão geográfica e estratégia de combinação

### LV Comb Asia

- Ensaios de combinação e recomendações na Índia, Bangladesh & Nepal

### LV Comb África

- Registrar Paromomicina, AmBisome, Miltefosina
- Ensaios de combinação e recomendações de tratamento ótimo PM, AmB, Milt and SSG

### LV Comb América Latina

- Recentemente usado em tratamentos e ensaios de combinação para ser usado como evidência para políticas de saúde pública

# Terapia combinada para LV na Ásia

## Parcerias na Índia, Bangladesh & Nepal

### Objetivos:

- Identificar e implementar a combinação de medicamentos mais apropriada a partir dos três tratamentos abaixo:
  - AmBisome®
  - Miltefosine
  - Paromomycin

### Estado atual:

- Estudo de fase III indiano completado;  
Resultados para todas as combinações:
  - Menos tóxicas e melhor toleradas que Amphotericin B
  - Eficácia > 97.5%
- Estudo de fase III em Bangladesh em processo de implementação
- Implementação-piloto na Índia sendo planejada para 2011



### Entre os parceiros-chave:

- NVBDCP India
- Ministérios da Saúde (Bihar)
- Conselho Indiano para Pesquisa Médica
- Kala Azar Medical Research Centre
- Rajendra Memorial Research Institute of Medical Sciences
- GVK BIO
- Directorate General of Health Services, Bangladesh
- ICDDR,B, Bangladesh
- Shaheed Surhawardy Medical College & Hospital, Bangladesh



# Terapia de Combinação LV na África

## Uma nova combinação agora disponível no Sudão

### Objetivos:

- Desenvolver 1 a 2 tratamentos de combinação e a extensão geográfica dos medicamentos atualmente disponíveis (Paromomicina / AmBisome / Miltefosina )

### Status atual:

- Recomendado pelo Comitê de Especialistas da OMS (Março 2010) e pelo Ministério de Saúde do Sudão (Dez. 2010) de estibogluconato de sódio + combinação de paromomicina (SSG & PM)
- Registro de PM no Leste Africano em andamento
- Desenvolvimento de tratamento de combinação contendo AmBisome ® de curta duração em andamento



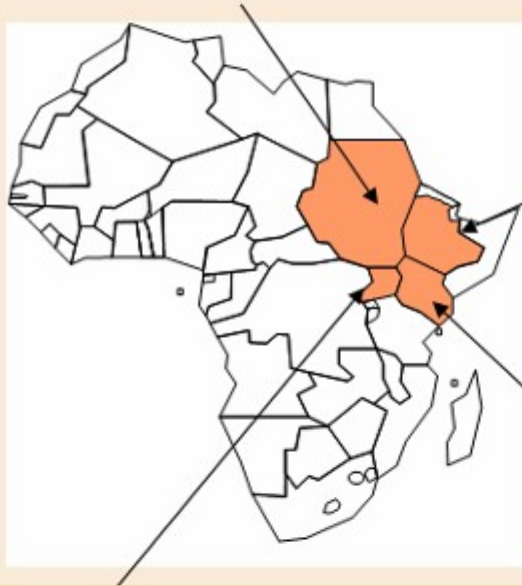
### **Parceiras Chaves incluem:**

- Leishmaniose Leste Africano Parceiros da Plataforma

# Leishmaniasis East Africa Platform (LEAP)

## Sudão: Dois locais (Kassab, Dooka)

Univ. de Khartoum  
Ministério da Saúde Federal



## Etiópia: Dois locais (Gondar, Arba Minch)

Addis Ababa Univ.  
Gondar Univ.  
Ministério da Saúde



**DNDi**



## Quênia: Dois locais (Nairobi, Kimalel)

KEMRI  
Ministério da Saúde

## Uganda: Um local (Amudat)

Makerere Univ.  
Ministério da Saúde

## Objetivos:

A group of scientists and institutions working on developing clinical trial capacity to bring new treatments to patients

## Parceiros:

MSF  
I+ solutions  
LSH&TM  
AMC/ SU/ KIT (ASK)  
IOWH - India  
Indústria farmacêutico

**DNDi**

Drugs for Neglected Diseases initiative

**LEAP**

Leishmaniasis East Africa Platform

# Etiópia

**Gondar, Centro de ensaios clínicos antes da reabilitação**



**Arba Minch, antes da reabilitação**



**Novo centro, Gondar, Maio 2008**



**Novo laboratório, Arba Minch**



# Terapia de Combinação AL

## Rumo à evidência de um melhor tratamento através da combinação de medicamentos

### Objetivos:

- Desenvolvimento de 1 tratamento de combinação de medicamentos atualmente disponíveis (Glucantime + AmBisome®)

### Status Atual:

- Ministério da Saúde patrocinou ensaio para avaliar a eficácia e segurança de medicamentos atualmente recomendados, incluindo a combinação de Ambisome + Glucantime