



Más de **600 millones** de personas en el mundo corren riesgo de infección por LV

Entre **600,000 y 1 millón** de nuevos casos de LC cada año

Alrededor del **50%** de las personas infectadas con LV y LC son niños



LEISHMANIASIS

Proporcionar tratamientos más seguros y sencillos para salvar vidas y reducir el estigma social

Causada por parásitos transmitidos por la picadura de un flebótomos, la leishmaniasis está fuertemente vinculada con la pobreza y tiene mayor impacto entre las personas afectadas por la desnutrición, la vivienda precaria y los desplazamientos. La **leishmaniasis visceral (LV)**, también conocida como *kala-azar*, causa fiebre, pérdida de peso, agrandamiento del bazo y el hígado y, si no se trata, la muerte. La **leishmaniasis cutánea (LC)** deja cicatrices de por vida, principalmente en la cara, lo que provoca estigma social, especialmente en mujeres y niños. El tratamiento de la leishmaniasis depende de diversos factores, como la forma de la enfermedad, la especie del parásito y la ubicación geográfica. Durante décadas, los tratamientos existentes han requerido largas estancias en el hospital y dolorosas inyecciones de fármacos antimoniales tóxicos, como el estibogluconato de sodio.

Un impulso por el progreso

Con nuestros socios, proporcionamos **cuatro tratamientos mejorados contra la LV**, dos de ellos en 2022. También hemos reabastecido nuestro portafolio de I+D creando una **cartera sin precedentes de potenciales medicamentos completamente nuevos** que podrían revolucionar el tratamiento y acelerar el progreso hacia los objetivos de eliminación de la enfermedad en el mundo. La **Plataforma de Leishmaniasis de África Oriental (LEAP)**, fundada por DNDI en 2003, ha contribuido a impulsar los avances contra la enfermedad en Kenia, Etiopía, Uganda y Sudán. En 2014, creamos **redLEISH**, una red de expertos en LC que trabajan en 90 instituciones de 28 países para compartir conocimientos, planificar y realizar investigaciones clínicas vitales.

Nuestro objetivo ahora a corto plazo es garantizar el acceso a tratamientos más seguros y de menor duración con los medicamentos ya existentes. A largo plazo, nuestra meta es desarrollar tratamientos completamente nuevos con nuevas



“

Tengo la esperanza de que esta vez me curaré por completo y no tendré que volver a pasar por esto. Quiero ser médica para ayudar a las personas de mi comunidad que no pueden acceder a la salud.

Tekla, de 10 años, se sienta con su madre, Grace, en el césped fuera del Hospital de Kacheliba, en Kenia. Tekla está recibiendo tratamiento para la leishmaniasis visceral por segunda vez en cinco años.

entidades químicas que sean seguras, eficaces y más fáciles de usar en el nivel de atención primaria de la salud, además acercar el diagnóstico y el tratamiento oportunos a los pacientes.

Un mejor estándar de atención para la LV en África Oriental

Los pacientes de África Oriental necesitan alternativas más seguras y sencillas al tratamiento estándar actual para la LV, especialmente los **niños, que representan hasta el 70 % de la población en riesgo en la región**. En asociación con el consorcio AfriKADIA, lanzamos un estudio de fase III en Etiopía, Kenia, Sudán y Uganda en 2018 para comparar la combinación de miltefosina y paromomicina (MF+PM) con el tratamiento estándar actual, que utiliza estibogluconato de sodio y paromomicina (SSG+PM).

Los resultados publicados en *Clinical Infectious Diseases* en septiembre de 2022 mostraron que el tratamiento con MF+PM era tan eficaz como con SSG+PM, pero con menos inyecciones, una duración más corta y sin riesgo de toxicidad relacionada con el SSG. El tratamiento con MF+PM también redujo el riesgo de que las personas desarrollaran posteriormente leishmaniasis dérmica post-kala-azar (LDPK), un factor crucial para reducir la

transmisión comunitaria de LV. Las evidencias generadas en el ensayo de fase III están siendo revisadas y se espera que sirvan de guía para nuevas recomendaciones sobre el tratamiento de LV en África Oriental.

LDPK: interrumpir el ciclo de la infección

La LDPK es una complicación de la LV que aparece como una irritación o afección cutánea meses o años después del tratamiento exitoso de la enfermedad. Aunque no es mortal, puede ser muy estigmatizadora.

El tratamiento temprano y efectivo de la LDPK es fundamental para lograr una reducción sostenida en la transmisión de la LV, ya que la LDPK puede actuar como reservorio para la infección. En 2021, completamos dos estudios de fase II, uno en Sudán, probando anfotericina B liposomal (LAmb)+MF y MF+PM, y uno en India y Bangladesh, probando LAmb en monoterapia y LAmb+MF. Los resultados positivos de estos estudios se publicarán pronto, aportando **evidencia en favor de tratamientos alternativos más cortos y seguros** para sustituir el actual tratamiento con antimoniales de 60 a 90 días, que se utiliza en Sudán, y el tratamiento en monoterapia con miltefosina de 12 semanas, usado en el sur de Asia.

DOS NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS PROPORCIONADAS EN 2022

Tratamientos más efectivos para personas con leishmaniasis visceral (LV) y VIH

Las personas con VIH tienen al menos 100 veces más

probabilidades de desarrollar LV y, a menudo, no responden bien al tratamiento estándar de LV, lo que genera un mayor riesgo de recurrencia de la LV y un mayor riesgo de muerte. En 2011, Médicos Sin Fronteras (MSF) comenzó a administrar un tratamiento que combina anfotericina B liposomal (LAmb) con el fármaco oral miltefosina a personas con LV y VIH bajo uso compasivo en un esfuerzo por mejorar los resultados del tratamiento.

Tras unos primeros resultados prometedores, realizamos con nuestros socios un **estudio de fase III para evaluar el uso de LAmB como monoterapia y LAmB en combinación con miltefosina en Etiopía**, que se enfrenta a una alta carga de la coinfección por LV y VIH. **El nuevo tratamiento combinado demostró una tasa de eficacia del 88% en comparación con el 55% de LAmB solo**. Un estudio similar dirigido por MSF en la India también demostró que el tratamiento combinado es más efectivo.

Basada en los resultados de estos dos estudios, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó en junio

de 2022 nuevas directrices para el tratamiento de la LV en personas que también viven con el VIH, recomendando el nuevo tratamiento combinado, que también fue incluido en las directrices de tratamiento nacionales de Etiopía.

Tratamientos más seguros y cortos para personas con LV en las Américas

Hasta hace poco, las recomendaciones de tratamiento de primera línea para la LV en América Latina incluían el uso de antimoniales tóxicos que requieren largos períodos de hospitalización. Para evaluar la eficacia y seguridad de otras opciones de tratamiento disponibles en comparación con el tratamiento estándar, la Universidad de Brasilia, junto con DNDI, **con el apoyo del Ministerio de Salud, realizaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado en cinco sitios de Brasil**. El estudio mostró que la LAmB, con una toxicidad menor y una eficacia aceptable, es **un tratamiento de primera línea más adecuado para la LV que el tratamiento basado en antimoniales**. En junio de 2022, con base en los resultados finales del ensayo, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó nuevas directrices que recomiendan la LAmB como tratamiento de primera línea para la LV en las Américas. La nueva recomendación debe adoptarse ahora en las directrices nacionales.

Avances en busca de medicamentos completamente nuevos y totalmente orales

En 2022, nuestros equipos y socios lograron avances significativos en el desarrollo de entidades químicas completamente nuevas que tienen el potencial de mejorar drásticamente el tratamiento de la leishmaniasis.

Estamos colaborando con Novartis en el desarrollo conjunto del **LXE-408**, un compuesto de primera clase. Después de que los resultados de un estudio de fase I de Novartis completado en 2021 mostraran una buena tolerabilidad y exposición, el compuesto está avanzando a ensayos de fase II patrocinados por DNDI, con el primer participante reclutado en India a finales de 2022 y el reclutamiento planificado para comenzar en Etiopía en el tercer trimestre de 2023. Con nuestros socios, concluimos en 2022 una evaluación minuciosa del DNDI-6899 (anteriormente llamado GSK899/DDD853651) y ahora estamos priorizando su desarrollo dado el modo de acción único del compuesto, como se demuestra a través de datos adicionales generados por la Universidad de Dundee. Se espera que los **preparativos para un estudio de fase I de dosis múltiples ascendentes del DNDI-6899** se reanuden en 2023, tras consultar con la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido.

A principios de 2022, completamos un **estudio de dosis única ascendente de fase I del DNDI-6148** y también una **evaluación de fase I** de las propiedades farmacocinéticas y de seguridad del **DNDI-0690**. Con base en los datos recopilados en ambos estudios, el DNDI-6148 y el DNDI-0690 fueron relegados en favor del DNDI-6899.

Nuestra colaboración con Eisai Co., Ltd. en la inserción del DNDI-6174 también progresó en 2022, con la compañía fabricando tres lotes de producto farmacológico para estudios preclínicos, desarrollo de productos farmacéuticos y ensayos clínicos futuros. **También se completaron los estudios toxicológicos preclínicos del compuesto**.



“ Si pudiera crear el tratamiento ideal para mis pacientes con leishmaniasis cutánea, sería un tratamiento que pudieran tomar en sus casas.

La Dra. Juliana Quintero es médica general e investigadora del PECET, Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, en Medellín, Colombia. DNDi y sus socios trabajan con el PECET para avanzar en I+D de nuevos tratamientos para la leishmaniasis cutánea que sean fáciles de usar, asequibles, seguros y eficaces tanto para niños como para adultos.

Crédito de fotografía: Sydelle Willow Smith-DNDi

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

Tratamientos más cortos, seguros y efectivos para reemplazar los antimoniales tóxicos

Durante casi 70 años, los tratamientos para la leishmaniasis cutánea (LC) han sido costosos y, a menudo, han requerido semanas de inyecciones dolorosas de medicamentos tóxicos llamados antimoniales. En 2019, realizamos un estudio de fase II que mostró que la **combinación de termoterapia** —donde se aplica calor a las lesiones del paciente— **y un ciclo corto de miltefosina** fue significativamente mejor que la termoterapia sola para tratar la LC sin complicaciones en las Américas.

Basándonos en los resultados de nuestro estudio de fase II, iniciamos **un estudio de fase III en cuatro sitios en Brasil, Panamá y Perú en 2021 y en un quinto sitio en Bolivia en 2022**. La inscripción de pacientes continuó a lo largo de 2022 y finalizará en 2023.

Estimulación de la respuesta del sistema inmunológico para combatir la infección

Los parásitos *Leishmania* pueden persistir en las células humanas evadiendo o explotando los mecanismos inmunitarios. Junto con nuestro socio Ajinomoto Bio-Pharma Services (GeneDesign, Inc.), nuestros equipos están desarrollando el **CpG-D35** (DNDI-2319) como un **"refuerzo" terapéutico para promover la respuesta del sistema inmunológico contra la infección parasitaria** que causa la LC y mejorar la eficacia de los medicamentos existentes.

Completamos un estudio de fase I de dosis única ascendente en 2021. Los resultados analizados en 2022 mostraron que CpG-D35 es seguro y bien tolerado después de una sola dosis subcutánea y respaldaron el avance a un estudio de dosis múltiples ascendentes. El diseño del estudio, el protocolo y otros documentos clave se presentaron a las autoridades a fines de 2022 para su análisis y aprobación ética. El estudio se prevé que comience en Medellín, Colombia, en 2023. También estamos explorando el CpG-D35 por el importante rol que podría desempeñar en la prevención de la LDPK después de la infección por LV.