

Actualités sur le traitement de la leishmaniose viscérale

Philippe Desjeux

**Institute for One World Health (iOWH), 50, California Street
San Francisco, USA**

Jean-Pierre Dedet

**Laboratoire de Parasitologie, Centre National de Référence des *Leishmania*
et Centre Collaborateur OMS pour les Leishmanioses, CHU de Montpellier,
France**

JNI, 8-10 Juin 2005, Nice, France

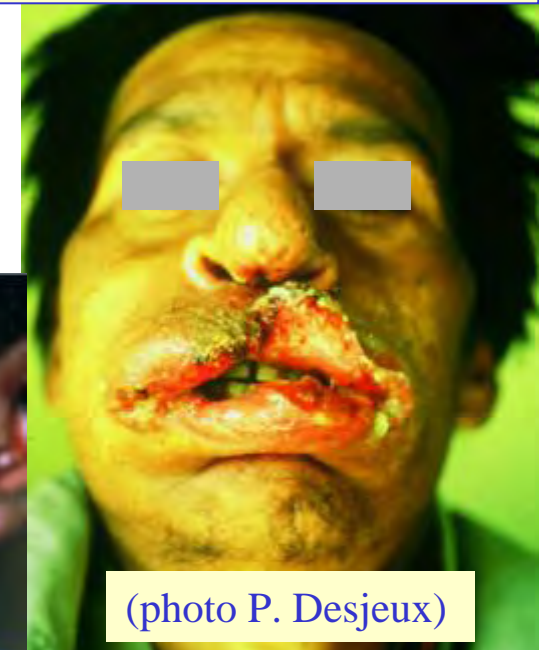
Un groupe de maladies qui incluent des formes...

...viscérale,



(photo S. Belazzoug)

...muco-cutanée



(photo P. Desjeux)

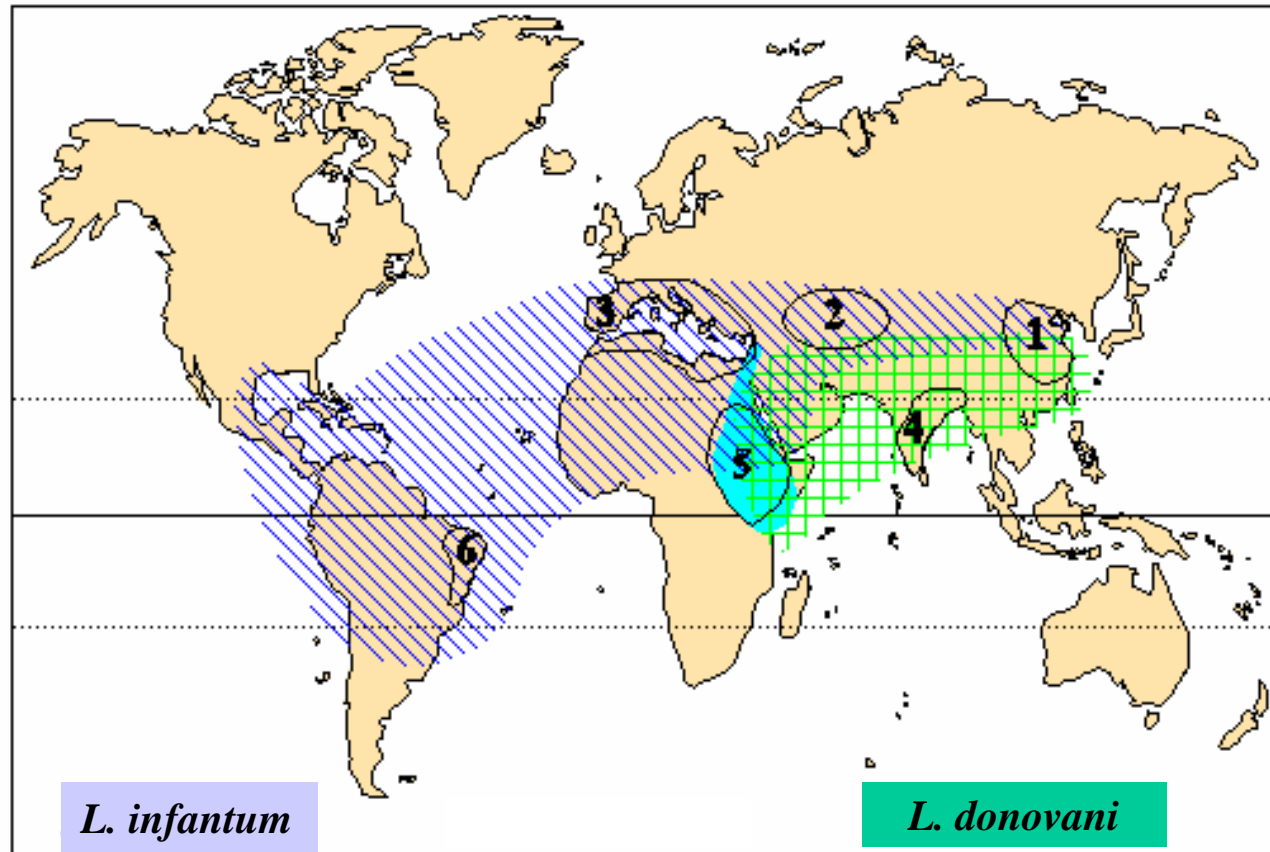
...cutanée



(photo P. Desjeux)



- Classiquement, **deux espèces**...
 - *L. infantum* : LV zoonotique
 - *L. donovani* : LV anthroponotique,...



...correspondant à deux épidémiologies différentes

- Médicaments de première ligne :
 - **Antimoniés pentavalents** (depuis 1916)
 - **Amphotéricine B** (isolée en 1955)

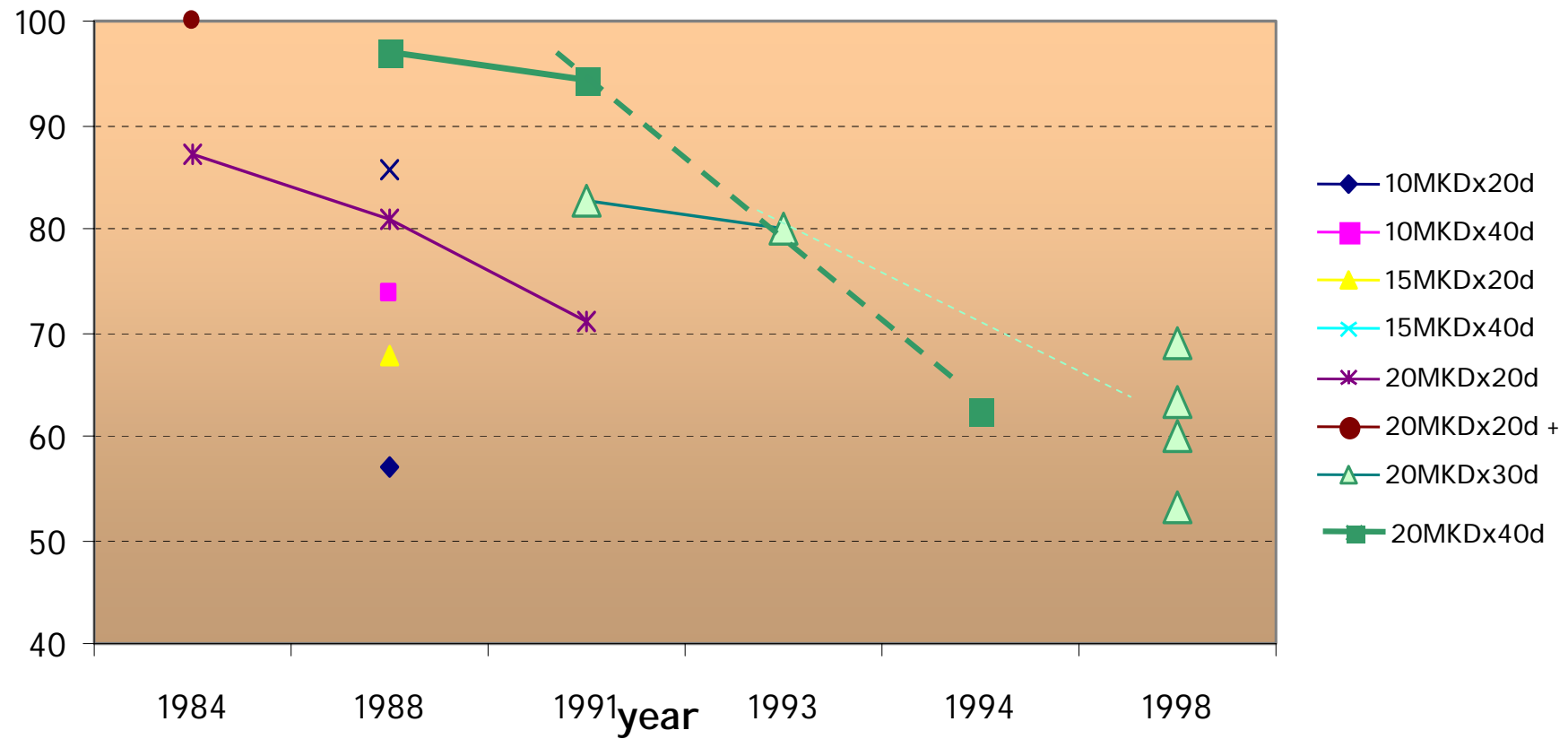
Antimoniés pentavalents

- Le produit de référence depuis les années 1940s
- **Stibogluconate de sodium** (Pentostam®) 100 mg Sb^v/ml
- **Antimoniate N-méthyl glucamine** (Glucantime®) 85 mgSb^v/ml
- **20 mg Sb^v/kg/jour, 28 jours**

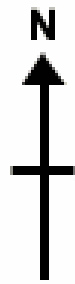
- 10-15 % du contenu est Sb^{III}
- **Effets collatéraux** : nausées, céphalées, anorexie, toux, arthralgies
- **Toxicité** : hépatique, cardiaque, pancréatique...
- Prix élevé (120-150 \$US)
- Production difficile : variabilité des lots
- **Résistance primaire** en Inde (Etat du Bihar) +++

DECLINE IN THE EFFICACY OF SbV REGIMENS IN BIHAR, INDIA IN THE 1980's-1990's

efficacy %



BIHAR



Areas with
Earliest Sb
Resistance

SIKKIM

UTTAR PRADESH



W
Bengal

JHARKHAND

BIHAR

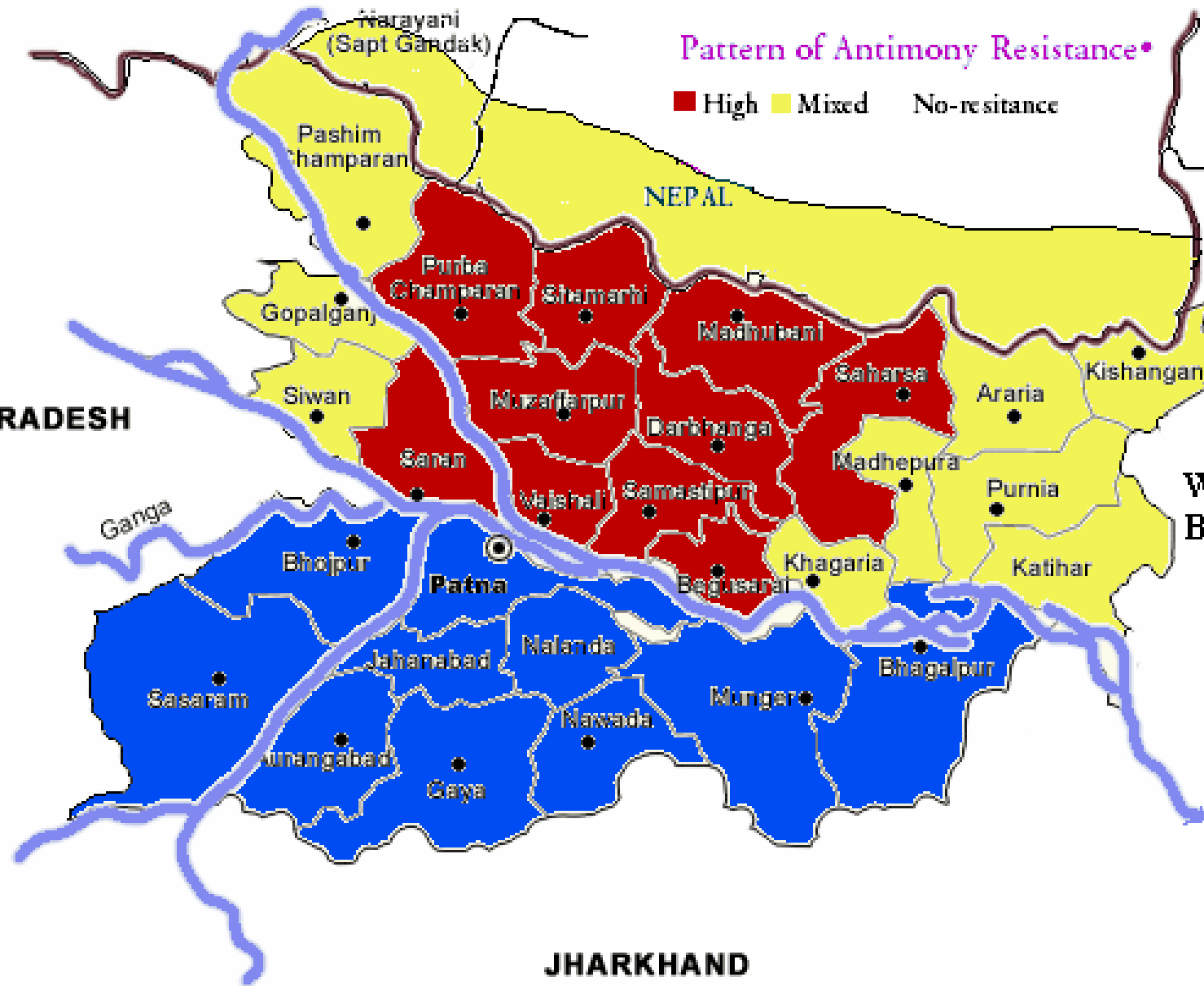


UTTAR PRADESH

SIKKIM

Pattern of Antimony Resistance*

■ High ■ Mixed ■ No-resistance



AVL EPIDEMIOLOGY

Resistance to First-line Drug (Sb5+)

- **India:**
 - Highest rate worldwide
 - Bihar State: Muzaffarpur **(50-60%)**
- **Nepal:**
 - Eastern Terai: 10%, (Sunsari: 5%, Morang: 6%)
 - Western Terai: **20-40%** (Saptari: 24%)
- **Bangladesh:**
 - North-East: **2%** (Mymensingh)

Antimonié générique

- Produit à Calcutta, Inde (Albert David Ltd)
- Contrôle de qualité lot par lot
- Validation en coopération avec ONGs
- Utilisé extensivement en Afrique et Asie
- 30 \$ US pour le traitement d'une LV
(1/5 du stibogluconate de sodium (Pentostam[®]))

Randomised comparison of
generic sodium stibogluconate (Albert David
Ltd., Calcutta)
and Pentostam® (Glaxo-SmithKline, London)
for Visceral Leishmaniasis in Africa

by Médecins Sans Frontières -Holland

	Sudan						Kenya					
	Veeken et al, Trop Med Int Health, 2000						Moore et al, Bull WHO, 2000 (in press)					
	Pentostam			generic SbV			Pentostam			generic SbV		
	n	% eval.	%ITT	n	% eval.	%ITT	n	% eval.	%ITT	n	% eval.	%ITT
#treated	271			245			51			51		
#evaluable EoF-U	240			219			28			30		
final cure	219	91.3	80.8	210	95.9	85.7	27	96.4	52.9	25	83.3	49.0

Cost (Euro)/patient: Pentostam® = 150; generic Sb5 = 30



Amphotéricine B

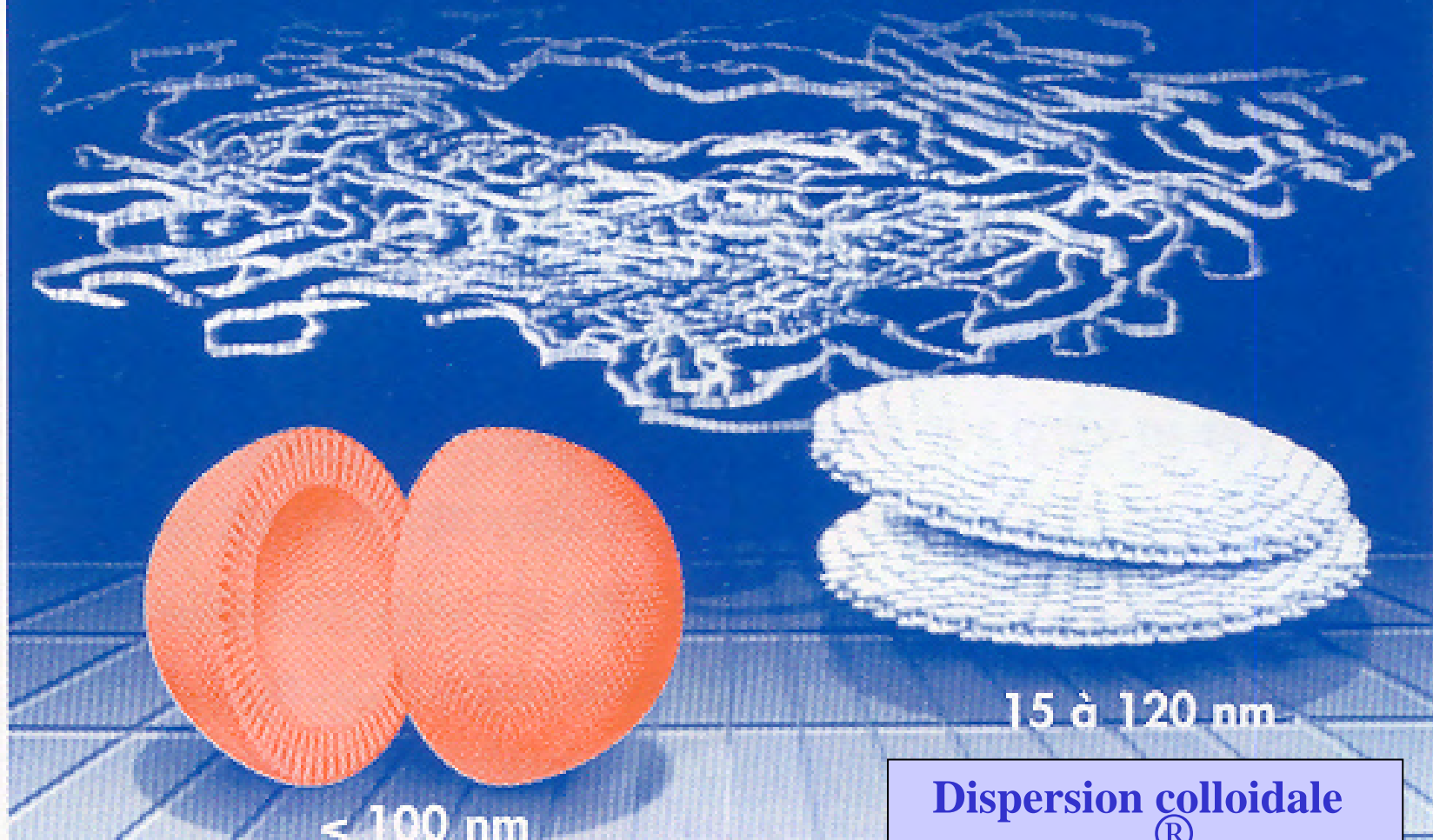
- **Antibiotique polyénique** (*Streptomyces* du sol)
- **Cible** : stéroïdes membranaires
- **Régime** : 0,5-1,5 mg/kg/perfusion IV (lente)
dose totale 0,65-1,50 g
- Hospitalisation : 5 à 6 semaines
- **Toxicité** :
 - **Intolérance** (perfusion) : fièvre, frissons, douleurs osseuses,...
 - **Intoxication** : fuite K⁺, toxicité rénale et hépatique
 - Nécessité de suivi clinique et biologique
- Coût : 60 \$US

Formulations lipidiques de l'Amphotéricine B

- Dilution dans l'Intralipide[®]
- Liposomes unilamellaires : AmBisome[®]
- Complexe lipidique : Abelcet[®]
- Dispersion colloïdale : Amphocil[®]

Complexe lipidique : Abelcet[®]

1 000 à 6 000 nm

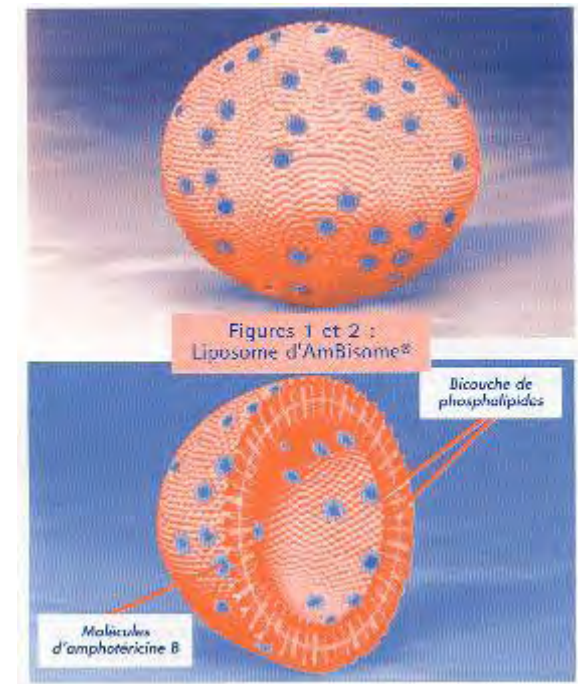


Liposome unilamellaire : AmBisome[®]

**Dispersion colloïdale
: Amphocil[®]**

AmBisome®

- Amphotéricine B encapsulé sous forme de **liposome unilamellaire**
- Produit hautement **efficace**
- **Effets secondaires réduits** (la drogue la plus efficace, pratiquement dépourvue d'effets collatéraux)
- **Schéma thérapeutique court** :
(6 perfusions en 10 jours, dose totale : 6-20mg/Kg)
(Inde : dose unique 5 mg/kg > 90 % guérison)
- **Coût élevé** : 186 \$US/flacon de 50mg



Infusion-Associated Reactions with Ampho B & Its Lipid formulations

	Ampho B	AmBisome	ABL C
Patients (n)	51	51	51
No reaction	1 (2%)	36 (71%)	12 (24%)
Fever and/or rigors	50 (98%)	15 (29%)	39 (76%)
Episodes per patient	8.4 \pm 0.3	0.6 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1

AmBisome[®]

- **Drogue de première ligne des pays industrialisés**
 - France et Italie
 - Espagne et Portugal (usage pédiatrique)
 - Réduction des coûts d'hospitalisation
- **Coût élevé en Inde**
 - AmBisome[®] (Gilead, 1.200 \$ traitement 10 mg/kg, patient 30 kg)
 - Abelcet[®] (Liposome co, 675 \$ id.)
 - Amphocil[®] (Intermune, 950 \$ id.)
- **Comment réduire ses coûts ?**
 - Négociations en cours : de 186 \$ à 22 \$ par fiole (Afrique de Est)
 - Fin du brevet dans 2 ans

Miltéfosine

Alkylphosphocholine

- **Cibles :**
 - Synthèse des phospholipides de *Leishmania*
 - Transport et transduction du signal
 - Activité immunomodulatrice possible (activation macrophages)
- Initialement développée comme **drogue anticancéreuse**, activité anti-leishmanienne prouvée sur modèles expérimentaux dans les 1980s
- **Première drogue orale contre la LV**

Miltéfosine

- **Essais phase 1 et 2** (LV, Inde) :
 - 100 mg durant 28 jours : 97 % guérison
- **Essais phase 3** (LV, Inde) :
 - 1.5 mg/Kg : 90 % guérison
- **Essais phase 4** (LV Inde)
- Essais cliniques au Brésil (LV à *L. infantum*)
- Essai clinique pour PKDL (Ethiopie)

Miltéfosine

- **Efficacité** : plus de 700 cas traités avec succès en Inde (94 % de guérison)
- **Doses préconisées** : (durée : 4 semaines)
 - 100mg (> 25 kg)
 - 50 mg (<25 kg)
 - enfants 2,5 mg/kg
- **Tolérance bonne. Effets secondaires** :
 - Vomissements (en général peu sévères) 40 %
 - Diarrhée (légère) dans 20 %
 - élévation transitoire des enzymes hépatiques
 - Allergie cutanée, néphrotoxicité occasionnelle

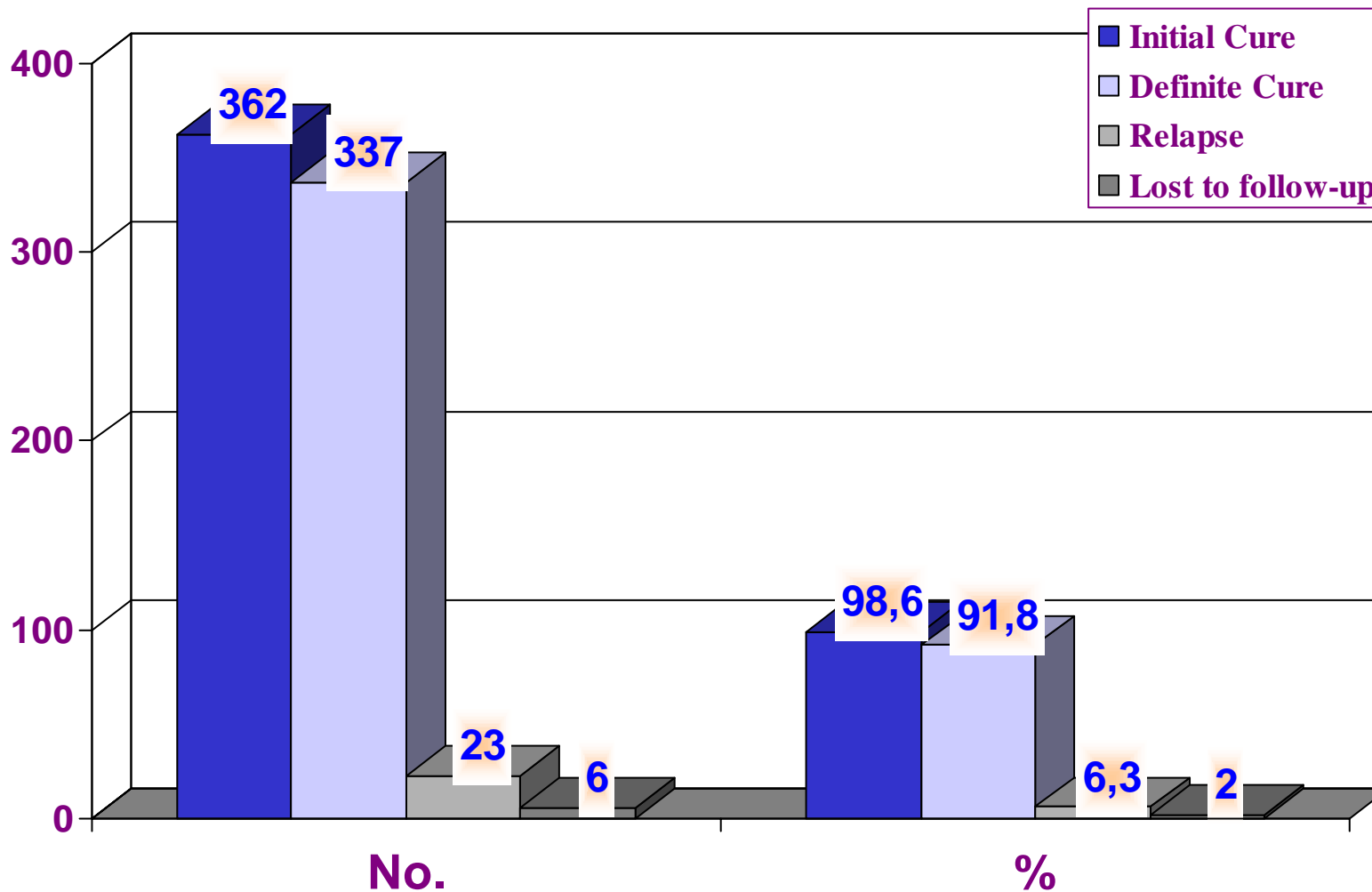
Essai de phase IV sur la miltéfosine orale à domicile

- **Conclusions :**
 - **Traitement sûr avec peu d'effets secondaires**
 - **Taux de guérison initiale : 99 %**
 - **Taux de guérison finale : 92 %**
 - Rechutes : 6 à 10 % au Népal (3 % études antérieures)
 - Stratégies thérapeutiques alternatives pour protéger ce produit

Domiciliary Treatment with Oral Miltefosine

-Results

(No of patients – 367)



Miltefosine: First oral drug





MILTEFOSINE

» Current Status:

- **2002: Regulatory approval for adult use: India 2002**
- **2004: Regulatory approval in Germany**
- **2004: Phase IV in India (1600 VL cases)**



Limites de la miltéfosine

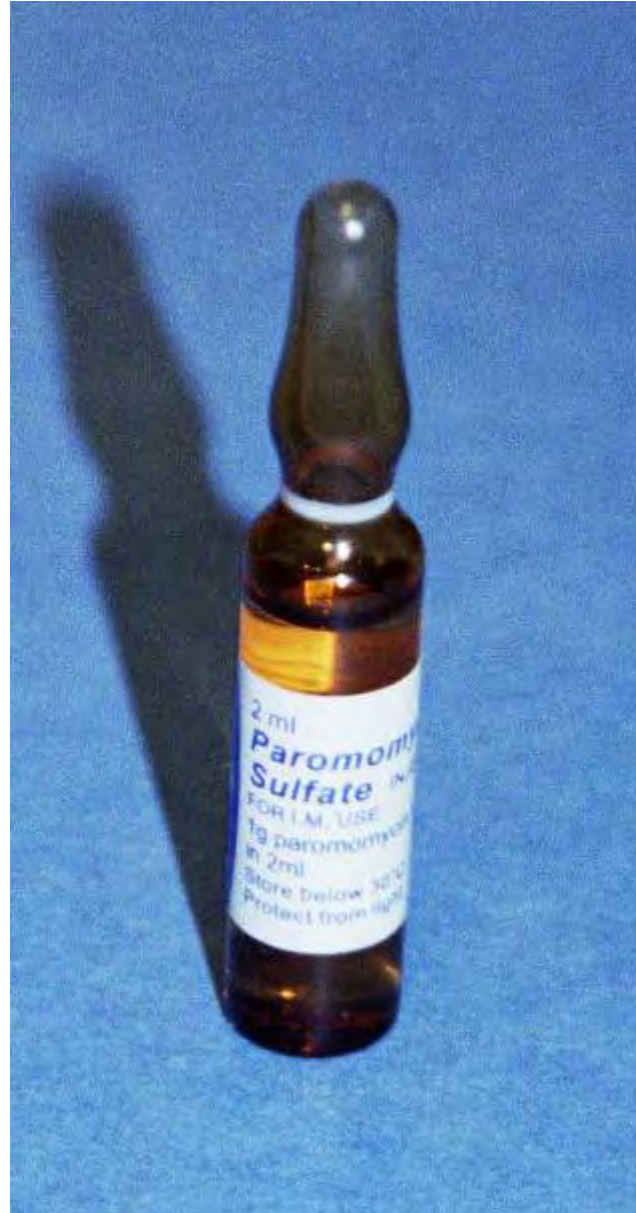
- **Risque élevé d'apparition de résistance**
 - Longue demi-vie
 - Indice thérapeutique étroit
- **Tératogénicité**
 - Exclu chez les femmes enceintes ou refusant la contraception
- **En Inde :**
 - Coût élevé (150 \$US)
 - Compliance faible (10% rechutes dans essai Phase IV)

Paromomycine

Antibiotique aminoside

- **Activité anti-leishmanienne** détectée dans les 1960s
- **Efficacité clinique établie grâce à des essais cliniques (Phase I/II) en Afrique et Inde :**
 - En association avec Sb (Chunge 90, Thakur 92, 2000, Seaman 93)
 - Paromomycine seule (Chunge 90, Jha 98, Thakur 2000)

Paromomycin





500 paromomycin
patients

166 amphotericin B
patients

Preliminary results:

Safety ✓

Efficacy:

94,6% final cure rate
(after 6 months follow up)

PAROMOMYCIN: Adverse events

	PA (n=500)	AB (n=166)
All reported adverse events/patient	1	5.3
Fever, chills and/or rigor	2%	61%
Injection site pain	55%	0%
Vomiting	0.6%	10%
Diarrhea	0.4%	0.6%
Reversible ototoxicity	0.6%	0%
Elevated liver enzymes	3%	3%
other	1%	2%
Subjects with adverse events <u>Excluding injection site pain</u>	<u>9%</u>	<u>66%</u>
Any medication use	18%	80%

PAROMOMYCIN: Efficacy Results

	PA	AB
Initial cure	99%	99.4%
Final cure*	94.6%	98.8%

*PA: 27 failures [2 lost to follow-up, 21 relapses (<5%), 2 SAEs who died, 2 withdrawals Rescued during treatment], AB: 2 failures [1 lost to follow-up, 1 SAE who died]

Paromomycine : conclusions

- **Paromomycine sulfate (15mg/kg/jour, 21 jours)**
 - **Bonne tolérance**
 - **Ototoxicité réversible** (n = 3, 0,6 %)
 - Pas de néphrotoxicité
 - **Taux de guérison à 6 mois élevé : 94,6 %**
 - Efficacité chez patients en échec thérapeutique antérieur
 - Coût du traitement abordable : 5 à 10 \$US
 - Production en Inde envisagée

PAROMOMYCIN: future development

- **Institute for One World Health (*i*OWH)**
- **Bill & Melinda Gates foundation**
- **MoU with WHO/TDR and IDA**

- **Dossier to be submitted to regulatory authorities for approval (FDA, EMEA & NDA):**
 - **Third quarter of 2005**
 - **Approval / Registration in India last quarter of 2005?**



Which Drug?



AmBisome

miltefosine



antimonials

Regimens in common use for Visceral Leishmaniasis in Europe – 2005

Country	Drugs		
	Adults	Children	Immunosuppressed patients
France	AmBisome [®]	AmBisome [®]	AmBisome [®]
Italy	AmBisome [®]	AmBisome [®]	AmBisome [®]
Greece	Glucantime [®]	Glucantime [®]	Glucantime [®] AmBisome [®] for relapses
Portugal	Glucantime [®]	Glucantime [®] or AmBisome [®]	Glucantime [®] or AmBisome [®]
Spain	Glucantime [®]	AmBisome [®]	Glucantime [®] AmBisome [®] for relapses
UK and non-endemic countries	Glucantime [®] or Pentostam [®] or AmBisome [®]	Glucantime [®] or Pentostam [®] or AmBisome [®]	Glucantime [®] or Pentostam [®] or AmBisome [®]

Regimens in common use:

AmBisome[®]: Adults & children - 3 mg/kg/day IV for Day 1-5 & 10. For Immunosuppressed patients: 3mg/kg/day IV for Days 1-5 & 10,17, 24, 31 & 38.

Glucantime[®]: Adults, children and immunosuppressed patients: 20 mg/kg/day for 28 days

Drugs for VL treatment in southern Europe (1)

	ADULTS	CHILDREN	Immuno-sup
FRANCE	AmBisome 3mg/kg/day day 1 to 5 & 10	AmBisome 3mg/kg/day day 1 to 5 & 10	AmBisome 3mg/kg/day day 1 to 5, 10,17, 24, 31,38
ITALY	AmBisome 3mg/kg/day day 1 to 5 & 10	AmBisome 3mg/kg/day day 1 to 5 & 10	AmBisome 3mg/kg/day day 1 to 5, 10,17, 24, 31,38

Drugs for VL treatment in southern Europe (2)

	ADULTS	CHILDREN	Immuno-sup.
GREECE	Antimonials 20 mg/kg/day 28 days IM	Antimonials 20 mg/kg/day 28 days IM	Antimonials 20 mg/kg/day 28 days IM AmBisome (R)
PORTUGAL	Antimonials 20 mg/kg/day 28 days IM	Antimonials 3 mg/kg/day Day 1 to 5 & 10 AmBisome	Antimonials 20 mg/kg/day 28 days IM AmBisome
SPAIN (R): relapses	Antimonials 20 mg/kg/day 28 days IM	AmBisome 3 mg/kg/day Day 1 to 5 & 10	Antimonials 20 mg/kg/day 28 days IM AmBisome (R)

Associations médicamenteuses

- **Avantages recherchés**
 - Traitements courts
 - Meilleure efficacité avec moins effets secondaires
 - Prévention d'apparition des résistances
- **Quels produits :**
 - Action en synergie/addition
 - Complément pharmacocinétique
 - Différence pharmacodynamique (demi-vie)
 - Sécurité, utilisation large possible, coût réaliste,

Associations médicamenteuses

- **Quels produits ?**

- AmBisome® + Miltéfosine
- AmBisome® + Paromomycine
- Miltéfosine + Paromomycine
- Antimoniés + Paromomycine (MSF Hollande)

Situations à privilégier pour prévenir la résistance aux anti-leishmaniens

- **Foyers de LV anthroponotique à *L. donovani*, à forte utilisation médicamenteuse (Inde, Soudan)**
- **LV à *L. infantum* des drogués intraveineux**
- **Foyers à LV zoonotique à *L. infantum* où traitement intensif de la leishmaniose canine**
- Foyers de LC anthroponotique à *L. tropica* à forte utilisation médicamenteuse

Laboratoire de Parasitologie,
Centre Hospitalier Universitaire

Centre National de Référence pour les *Leishmania*

WHO Collaborating Center
for Leishmaniasis

Montpellier,
France

Thank you for attention
Merci de votre attention

