

New therapy for visceral leishmaniasis

India licenses miltefosine, the first oral drug for visceral leishmaniasis

Scientists have developed a new treatment for the 500 000 people who develop visceral leishmaniasis each year, a disease also known as “black fever” and “kala azar.” The new drug, miltefosine (Impavido®), could save most of the 60 000 who die from the disease every year. Miltefosine is likely to cost less and is much easier to deliver than all current therapies. In clinical trials, it cured 95% of treated patients.

Miltefosine is the first oral drug against leishmaniasis. It moved from the laboratory bench through to registration in 6 years (most medicines can take twice as long) thanks to a collaboration between the Government of India, the drug’s manufacturer, German biopharmaceutical company Zentaris, and TDR (Tropical Diseases Research), a programme cosponsored by the UNDP, the World Bank, and WHO. Miltefosine has now been approved for use in India, which has 50% of the global burden of visceral leishmaniasis. With this drug, the Government of India hopes to reach its goal of eliminating visceral leishmaniasis by 2010.

Nouveau traitement contre la leishmaniose viscérale

L’Inde homologue la miltéfosine, le premier médicament par voie orale contre la leishmaniose viscérale

Les chercheurs ont développé un nouveau médicament pour les 500 000 personnes atteintes chaque année de leishmaniose viscérale, également appelée «kala-azar» ou «maladie noire». Cette molécule, la miltéfosine (Impavido®), pourrait sauver la plupart des 60 000 malades qui en meurent tous les ans. Elle sera vraisemblablement moins chère et plus facile à administrer que tous les traitements actuels. Elle a guéri 95 % des patients traités au cours des essais cliniques.

La miltéfosine est le premier médicament par voie orale contre la leishmaniose. Il est passé du laboratoire à l’homologation en 6 ans (alors qu’il faut deux fois plus de temps pour la plupart des médicaments), grâce à la collaboration entre les autorités indiennes, le fabricant, le laboratoire biopharmaceutique allemand Zentaris, et le TDR, programme de recherche sur les maladies tropicales parrainé par le PNUD, la Banque mondiale, et l’OMS. La miltéfosine est désormais homologuée en Inde, où l’on observe 50% de la charge mondiale de la leishmaniose viscérale. Les autorités indiennes espèrent avec ce médicament pouvoir atteindre leur objectif d’éliminer cette maladie d’ici 2010.

Leishmaniasis is one of the neglected diseases that have become a special focus at WHO. These are diseases which afflict the world's poorest people. About 80% of the victims of leishmaniasis, for example, earn less than US\$2 a day. Yet neglected diseases receive relatively little funding or public attention.

Leishmaniasis is a parasitic disease transmitted through the bite of the tiny and silent sandfly. The disease is found in parts of 88 countries. While the 350 million people living in those areas are the most vulnerable, others at risk include people travelling through these areas such as adventure vacationers, missionaries, development workers and soldiers.

The regions where leishmaniasis is endemic have expanded significantly since 1993. Mass population movements are fuelling the growing epidemic. Major outbreaks in Brazil, for example, were triggered by large migrations of rural families into the suburbs of the country's largest cities. An outbreak in Sudan killed 100 000 in an area with a population of less than 1 million. More recently, co-infections of HIV and leishmaniasis are becoming more common. The interaction of the two diseases makes each more destructive, accelerating the onset of AIDS and shortening the life expectancy of HIV-infected people.

Although infection can take one of 4 major forms, the most deadly is visceral leishmaniasis and that is the type of leishmaniasis the new treatment targets. Visceral leishmaniasis attacks the liver and spleen, causing irregular bouts of fever and substantial weight loss. In developing countries, where patients generally have poor nutrition and compromised immune function, it is 100% fatal without treatment. Some 90% of all cases occur in 5 countries: India, which has the greatest burden of the disease, Bangladesh, Brazil, Nepal and Sudan.

Until now, all treatments for the disease have had substantial drawbacks. Some are toxic and can cause permanent, irreversible damage such as diabetes. Up to 60% of cases in India are now resistant to the first-line drug. Other drugs trigger dangerous reactions that can be lethal in about 9% of treated patients. Some treatments require injections, while others need to be provided intravenously over a period of 15 to 30 days in a hospital. And all are so expensive that most of the people infected are unable to afford them.

Zentaris originally developed the miltefosine to fight breast cancer, but a TDR-sponsored scientist assigned to screen new compounds discovered that it also had an effect on the leishmania parasite while German scientists demonstrated the oral activity. With financial and administrative support from TDR and official cooperation from the Government of India, clinical trials conforming to international regulatory best practice were launched with Zentaris as a sponsor. The drug proved to be highly effective and safe, and was approved by Indian authorities in March 2002. A price has not been set, but is likely to be considerably cheaper than current treatments.

No drug is without some side-effects and miltefosine also has its own, though they are less severe than current treat-

La leishmaniose est l'une des maladies orphelines auxquelles l'OMS porte un intérêt particulier. Il s'agit de maladies qui affectent les populations les plus démunies dans le monde. Près de 80% des victimes de la leishmaniose, par exemple, gagnent moins de 2 dollars US par jour. Pourtant, ces pathologies n'attirent que relativement peu de financements et ne retiennent pas beaucoup l'attention du grand public.

La leishmaniose est une parasitose qui se transmet par la morsure du phlébotome, petit insecte silencieux. On la retrouve dans 88 pays. Si les 350 millions de personnes qui y habitent sont les plus exposées, le risque menace également ceux qui se rendent dans ces zones: adeptes du tourisme aventurier, missionnaires, spécialistes du développement, soldats.

Les régions d'endémie de la leishmaniose ont connu une extension importante depuis 1993. Les déplacements massifs de populations renforcent l'épidémie. Les migrations importantes des campagnes vers les banlieues des grandes villes au Brésil, par exemple, y ont déclenché de grandes flambées épidémiques. Au Soudan, une épidémie a tué 100 000 personnes dans une région comptant moins d'un million d'habitants. Plus récemment, les co-infections avec le VIH sont devenues plus fréquentes. Les interactions des deux maladies aggravent chacune d'elles en accélérant l'apparition du SIDA et en raccourcissant l'espérance de vie des personnes infectées par le VIH.

Cette parasitose prend principalement 4 formes, la plus mortelle d'entre elles étant la leishmaniose viscérale visée par le nouveau traitement. Elle attaque le foie et la rate en provoquant des accès irréguliers de fièvre et une perte de poids importante. Dans les pays en développement, où les patients ont souvent une nutrition insuffisante et un système immunitaire déficient, elle entraîne systématiquement la mort en l'absence de traitement. On observe 90% des cas dans 5 pays: l'Inde, pays le plus touché, le Bangladesh, le Brésil, le Népal et le Soudan.

Jusqu'à maintenant, tous les traitements avaient de gros inconvénients. Certains étaient toxiques et pouvaient entraîner des séquelles irréversibles, comme le diabète. En Inde, on compte jusqu'à 60% de cas de résistance aux médicaments de première intention. Les autres médicaments déclenchent des réactions secondaires dangereuses entraînant la mort d'environ 9% des patients traités. Certains traitements imposaient des injections, d'autres une administration intraveineuse pendant 15 à 30 jours à l'hôpital. Tous étaient si onéreux que la plupart des malades n'avaient pas les moyens de se faire soigner.

A l'origine, Zentaris a développé la miltefosine pour lutter contre le cancer du sein, mais un chercheur, parrainé par le TDR, et affecté à la tâche de cribler les nouvelles molécules, découvrit alors qu'il avait un effet sur les leishmanies, tandis que les chercheurs allemands démontraient son action par voie orale. Avec l'aide financière et administrative du TDR, ainsi que la coopération officielle des autorités indiennes, les essais cliniques, suivant les meilleures pratiques de la réglementation internationale, ont été lancés sous l'égide de Zentaris. Le principe actif s'est avéré très efficace, sûr et il a été homologué par les autorités indiennes en mars 2002. Son prix n'a pas encore été fixé, mais il sera sans doute bien moins cher que les traitements actuels.

Il n'existe pas de médicaments sans effets secondaires et la miltefosine n'échappe pas à la règle. Toutefois ils sont moins graves que

ments for visceral leishmaniasis. The drug can induce vomiting, but this does not occur immediately after taking the drug and the vomiting is not strong and usually limited to a few days. Due to a potential danger to developing fetuses, care must be taken when administering the drug to women of child-bearing age. Data in some laboratory animals also hint that miltefosine may have an impact on the reproductive health of men. So far clinical studies have demonstrated that this is not an issue, but this, along with other properties of the drug, will be further monitored in Phase IV studies that will get under way in India in July 2002. These studies will be designed primarily to assess how well the drug performs in a real life situations and hence its potential long term impact on the control of leishmaniasis. Phase IV studies are also evaluated in parallel to the Phase IV trial of miltefosine in India.

Researchers hope the future will yield better methods of diagnosing visceral leishmaniasis without expensive laboratory equipment. In many tropical settings, the high fever brought on by the disease is easily confused with malaria. An easy to use test, which could be applied near the home, would greatly facilitate visceral leishmaniasis control. Trials, supported by TDR, of such diagnostic kits are now under way in Ethiopia, Kenya and Sudan.

Further information can be found at the following web address: <http://www.who.int/tdr>. Or please contact Mr Jens Kastberg, Advocacy Officer, TDR, Geneva. Tel. (+4122) 791 1309; E-mail: kastbergj@who.int or Mr Dick Thompson, Information Officer, Communicable Diseases Programme, WHO, Geneva. Tel. (+41 22) 791 2684; Fax (+41 22) 791 4821; E-mail: thompsond@who.int. ■

ceux des traitements actuels. On peut observer des vomissements, mais pas immédiatement après l'absorption. Ces troubles sont en général modérés et ne durent que quelques jours. A cause du risque potentiel pour le fœtus, il faut faire attention lors de l'administration à des femmes en âge de procréer. Certaines données portant sur l'animal de laboratoire évoquent la possibilité d'un effet sur la santé génésique de l'homme. Jusqu'à présent, les études cliniques ont établi qu'il ne s'agissait pas là d'un véritable problème, mais ce point sera contrôlé, avec d'autres propriétés du médicament, lors des essais en phase IV qui commenceront en Inde en juillet 2002. Ces études seront conçues pour évaluer avant tout les performances du médicament en situation réelle et son impact potentiel à long terme dans la lutte contre la leishmaniose. Ces études sont parallèlement évaluées en Inde, où l'on fait des essais en phase IV de miltefosine.

Les chercheurs espèrent voir apparaître à l'avenir de meilleures méthodes de diagnostic de la leishmaniose viscérale, ne nécessitant pas de coûteux matériels de laboratoire. Bien souvent en pays tropical, on confond aisément la forte fièvre occasionnée par la leishmaniose avec le paludisme. Un test facile d'emploi, applicable près du domicile du patient, faciliterait grandement la lutte contre la leishmaniose viscérale. Les essais de kits diagnostics, parrainés par le TDR, sont en cours en Ethiopie, au Kenya et au Soudan.

Pour de plus amples informations, merci de consulter l'adresse Internet suivante: <http://www.who.int/tdr> ou de prendre contact avec Jens Kastberg, responsable des activités de sensibilisation au TDR, Genève. Tél. (+4122) 791 1309; e-mail kastbergj@who.int ou Dick Thompson, chargé de l'information, Programme des maladies transmissibles, OMS, Genève. Tél.: (+41 22) 791 2684; fax (+41 22) 791 4821; e-mail: thompsond@who.int. ■