

Simposio Internacional

Avances en la terapéutica de la leishmaniasis visceral

International Symposium

*Advances in visceral leishmaniasis
therapy*

Madrid, 18 y 19 de junio, 2009

June 18 - 19, 2009



INTRODUCCIÓN

El arsenal farmacológico disponible para la leishmaniasis visceral (LV) incluye antimoniales pentavalentes (Sb^V), anfotericina B desoxicolato (AB), miltefosina (MIL) y paromomicina (PM), todos ellos con grandes limitaciones pues son tóxicos, caros y/o su administración dura varias semanas. En las últimas décadas se ha acelerado el desarrollo de resistencias, particularmente a los Sb^V en zonas de transmisión antroponótica, consecuencia del precio (50-200 dólares por enfermo) y de la falta de supervisión en el cumplimiento de los tratamientos. En zonas de resistencia a los Sb^V se utiliza la AB (20 dólares), muy eficaz pero que necesita hospitalización durante un mes y monitorización de la función renal. La formulación en liposomas de la AB (AB-L) constituye un avance notable en la terapéutica para la LV, pues carece de toxicidad y permite tratamientos endovenosos a dosis altas en una sola semana; sin embargo, a pesar de la reducción de su coste en un 90% (20 dólares por vial de 50 mg), el tratamiento medio de 20mg/kg dosis total sigue costando 300 dólares, un precio prohibitivo para los países endémicos. La MIL (70 dólares) es muy activa en el tratamiento de la LV resistente a los Sb^V con la gran ventaja de su administración oral, aunque se necesitan 4 semanas. Dada su larga vida media debe ser utilizada bajo supervisión para prevenir resistencias. Tiene buena tolerancia pero se debe tener en cuenta su potencial teratogenicidad por lo que no puede ser dada en mujeres en edad fértil que no sigan un programa de contracepción. La PM es eficaz, segura y muy económica (10 dólares) pero requiere 21 inyecciones IM. Otros medicamentos orales incluyen los azoles y el alopurinol, pero no han satisfecho los estudios clínicos

debido a su limitada eficacia o a toxicidad inaceptable. La experiencia con sitamaquina es limitada pero los datos preliminares de la fase III sugieren una actividad eficaz aunque no se descarta la nefrotoxicidad. No hay otros candidatos a entrar en fase clínica por lo que no se espera ninguna revolución en los próximos 15 años y no queda más alternativa que utilizar de manera inteligente los disponibles.

La reducción del precio de la AB-L y los recientes resultados de que una sola dosis de 10 mg/kg alcanza una tasa de curación del 96%, reduciéndose a la mitad su coste, no sólo ha abierto una oportunidad real a su utilización como monoterapia, sino que también le ha puesto como primer fármaco a ser usado en combinación con otros. El primer resultado no se ha hecho esperar, la AB-L a razón de 5mg/kg en una sola infusión acompañada de 7 días de MIL logra un 98% de curaciones. La combinación de los fármacos disponibles es el futuro para retrasar el desarrollo de resistencias, aumentar la actividad antiparasitaria y disminuir la dosis y duración del tratamiento con el consiguiente beneficio para el enfermo y la reducción del coste indirecto de la enfermedad. Distintos ensayos clínicos se están desarrollando actualmente para determinar la combinación más adecuada.

El presente simposio recorrerá de mano de los expertos mundiales los ensayos clínicos de las distintas opciones tanto en monoterapia como en terapia combinada, revisará los nuevos candidatos y alternativas terapéuticas, y con las agencias que investigan en fármacos para enfermedades tropicales desatendidas se discutirá la necesidad de cambiar la política medicamentosa en la LV. Un reciente documental realizado entre la OMS y la AECID cerrará el simposio recordando a aquellos a los que van dirigidos estos esfuerzos.

INTRODUCTION

The available drug panoplia for visceral leishmaniasis (VL) includes pentavalent antimonials (Sb^V), desoxycholate amphotericin B (AB), miltefosine (MIL) and paromomycin (PM), all of them sharing big limitations either because toxicity, price and/or long duration schedules. In the last decades resistance increased mainly to Sb^V in anthroponotic transmission areas due to the price (US\$ 50-200) and low compliance. In areas of resistance to Sb^V , AB (US\$ 20) is commonly used as it is very active but requires a month of hospitalization for renal function monitoring. AB liposomal formulation (L-AB) is a milestone in VL treatment due to non-existent toxicity and the high dosage that can be given intravenously in one single week. However, despite the reduction of its cost in 90% (US\$ 20 per vial of 50 mg), the average treatment of 20 mg/kg total dose still costs US\$ 300, a prohibitive price for endemic countries. MIL (US\$ 70) is highly active for VL in case of resistance to Sb^V with the great advantage of being administered orally, although lasting 4 weeks. Due to its long life in tissues it has to be administered under direct observation treatment (DOT) to avoid resistance. It is well tolerated but its potential teratogenicity can not be ruled out. And impedes its use in child-bearing age women in the absence of contraception. PM is effective, safe and very cheap (US\$ 10) but needs 21 IM injections. Other oral drugs include azoles and allopurinol but they did not reach the standards of efficacy or safety. The experience with sitamaquine is limited but the preliminary results of phase III show a high cure rate meanwhile nephrotoxicity is a source of concerns. Other candidates ready to enter in clinical trial phase are non existent, therefore nothing new can be expected in the coming

15 years and a better rationale on how to use the existent ones is needed.

The price reduction of L-AB and the recent studies showing that a single dose of 10 mg/kg reaches a 96% cure rate, reducing its cost by 50%, not only opens a real opportunity to its use as monotherapy but also as first drug in combination with others. The first result appeared recently, L-AB at the dosage of 5 mg/kg in one single infusion followed by 7 days MIL reaches 98% cure rate. The combination of the available drugs will delay the appearance of resistance, increase the activity against the parasite, and reduce the dosage and length of the treatment for the benefit of the patient and the reduction of indirect costs of the disease. Different clinical assays are on going to establish the best combination possible according to geographical areas.

With worldwide specialists, the current symposium will tackle the different options in monotherapy and combined therapy, will review the new candidates and therapeutic alternatives, and with major research agencies involved in the development of drugs for neglected tropical diseases a new drug policy to treat VL will be discussed. A recent documentary on VL made by the WHO and AECID will close down the symposium remembering those to whom these efforts are oriented.

PROGRAMA CIENTÍFICO

SCIENTIFIC PROGRAM

SEDE / PLACE

Salón de Actos.
Fundación Ramón Areces
Vitruvio nº 5. 28006 Madrid.

COORDINADOR / COORDINATOR

Jorge Alvar

Leishmaniasis Programme.
Neglected Tropical Diseases (NTD).
Organización Mundial de la Salud (OMS).
Ginebra. Suiza.

Jueves / Thursday, 18

Mesa / Table:

La quimioterapia frente a la leishmaniasis

Leishmaniasis chemotherapy

09.15 h Inauguración y observaciones

Inauguration and remarks

Raimundo Pérez-Hernández y Torra
Director de la Fundación Ramón Areces.

Julio R. Villanueva
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.

Las Enfermedades Tropicales

Desatendidas

Neglected Tropical Diseases

Lorenzo Savioli
Director NTD. OMS. Ginebra. Suiza.

- 09.45 h** **Estrategia global de la OMS en la leishmaniasis**
WHO strategic overview of leishmaniasis
- Jorge Alvar
Coordinador del Simposio.
- 10.30 h** **Una revisión histórica de la quimioterapia en la leishmaniasis**
An historical review of chemotherapy in leishmaniasis
- Shyam Sundar
Banaras Hindu University. Benarés. India
- 11.15 h** **Descanso / Break**
- 11.45 h** **Mecanismos de resistencia a los nuevos fármacos en la leishmaniasis**
Resistance mechanisms in the new drugs for leishmaniasis
- Francisco Gamarro
Instituto López-Neyra. CSIC. Granada.
- 12.30 h** **Inmunoterapia ¿una utopía realista o una idea melancólica?**
Immunotherapy, a realistic utopia or a wishful thinking?
- Farrokh Modabber
London School of Hygiene and Tropical Medicine. Reino Unido.
- 13.15 h** **Discusión / Discussion**

Mesa / Table:

**Perspectivas de la quimioterapia
de la leishmaniasis**

*Perspectives on leishmaniasis
chemotherapy*

16.00 h **Péptidos antibióticos en la
leishmaniasis**
Antibiotic peptides in leishmaniasis

Luis Rivas
Centro de Investigaciones Biológicas.
CSIC. Madrid.

16.45 h **El futuro de la quimioterapia
en la leishmaniasis. Una
visión holística**
*The future of chemotherapy in
leishmaniasis. An holistic approach*

Simon Croft
London School of Hygiene and Tropical
Medicine. Reino Unido.

17.30 h **Descanso / Break**

18.00 h **Las vacunas como alternativa
a la quimioterapia**

*Vaccines as an alternative to
chemotherapy*

Carlos Alonso
Centro de Biología Molecular. CSIC.
Madrid.

18.45 h **Discusión / Discussion**

Viernes / Friday, 19

Mesa / Table:

Combinaciones en la terapéutica de la leishmaniasis

Combined therapies in leishmaniasis

09.30 h AmBisome en India. Estibogluconato de sodio y paromomicina en el Este de África

AmBisome in India. Sodium stibogluconate and paromomycin combination in East Africa

Ángeles Lima

Asesora Enfermedades Tropicales.
Médicos Sin Fronteras–España.

10.00 h Paromomicina monoterapia y terapias combinadas; ensayos en Asia

Paromomycin mono & combination therapies; clinical trials in Asia

Richard Chin

Chief Executive Officer. Institute for One World Health (iOWH). EE.UU.

10.30 h Miltefosina y ensayos clínicos con combinaciones

Miltefosine and on going trials on drug combinations for VL

Piero Olliaro

Coordinator. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). OMS. Ginebra. Suiza.

11.00 h Ensayos clínicos con terapias combinadas y la plataforma LEAP

On going trials on drug combinations and LEAP platform

Bernard Pécoul

Executive Director. Neglected Diseases Initiative (DNDi). Suiza.

- 11.30 h** **Enfermedades por kinetoplástidos: cubriendo el vacío entre el descubrimiento de fármacos y su desarrollo**
Kinetoplastid diseases: bridging the gap between early drug discovery and drug development
- Thomas Kanyok
Kinetoplastidae Coordinator.
Bill & Melinda Gates Foundation. EE.UU.
- 12.00 h** **Descanso / Break**
- 12.30 h** **Terapéutica combinada de la leishmaniasis. Comunidad**
Leishmaniasis combined therapy. Statement
- Jean Jannin
Coordinator Innovative and Intensified Disease Management (IDM). NTD.
OMS. Ginebra. Suiza.
- 13.00 h** **El compromiso español en el control de las Enfermedades Tropicales Desatendidas**
The Spanish commitment to fight NTDs
- Soraya Rodríguez
Secretaria de Estado de Cooperación Internacional. Ministerio de Asuntos Exteriores y de Cooperación.
- 13.30 h** **Discusión / Discussion**

Documental / Documentary:

Una trilogía de la injusticia: la leishmaniasis

A trilogy of the injustice: leishmaniasis

16.00 h El documental como herramienta de divulgación científica

The documentary as a tool for science dissemination

José Cuevas

Realizador. Universidad Carlos III. Madrid.

16.30 h Documental “Kala-azar: en el interior de la pobreza (leishmaniasis en Etiopía)”

Documentary “Kala-azar: inside poverty (leishmaniasis in Ethiopia)”

17.00 h Discusión / Discussion

El Simposio se realizará con interpretación simultánea

Throughout the Symposium there will be simultaneous translation

Simposio Internacional

International Symposium

Avances en la terapéutica de la leishmaniasis visceral

Advances in visceral leishmaniasis therapy

Madrid, 18 y 19 de junio, 2009

June 18 - 19, 2009

HOJA DE INSCRIPCIÓN / REGISTRATION FORM

Datos Personales / Personal Data

Apellidos / Last name

Nombre / Name

Lugar y Fecha de Nacimiento / Place and Date of Birth

DNI / ID No.

Domicilio / Address, Calle/Street

Ciudad/City

C.Postal/Postal Code

País/Country

Tel//Phone

email

Datos Académicos / Academic Data

Licenciado (a) en / Graduate in

Fecha / Date

Universidad / University

Doctor (a) en / Doctorate in

Fecha Lectura Tesis / Thesis Date

Universidad / University

./ ...

Para inscribirse en este Simposio, por favor, rellene y envíe esta hoja de inscripción antes del día 17 de junio de 2009 a:

All those wishing to attend this Symposium should fill out this registration form before June 17, 2009 and send it to:



Simposio Internacional

Avances en la terapéutica de la leishmaniasis visceral

Fundación Ramón Areces

Vitruvio, 5. 28006 MADRID

www.fundacionareces.es

Aviso legal: Los datos personales que nos ha facilitado serán incorporados a un fichero automatizado inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos por la Fundación Ramón Areces. Ud. presta su consentimiento para que sus datos personales sean tratados con la finalidad de gestionar la inscripción del simposio solicitado y para enviarle comunicaciones informativas, incluso por vía electrónica, acerca de futuras actividades de la Fundación. Podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, de conformidad con la legislación vigente, en Fundación Ramón Areces, calle Vitruvio nº5 de Madrid 28006.

The personal data you may provide will be included in an automated file registered at the Spanish Data Protection Agency by Fundación Ramón Areces. You hereby consent to the processing of your personal data for the purpose of handling the registration of the requested symposium and to send you informative communications about future activities of the Fundación. You may exercise your rights of access, rectification, cancellation and objection, in accordance with current law, at Fundación Ramón Areces, calle Vitruvio nº 5. 28006 Madrid. España

Si no desea recibir comunicaciones informativas de la Fundación Ramón Areces marque aquí.

I don't want to receive informative communications of the Fundación Ramón Areces.

www.fundacionareces.es

Vitruvio, 5
28006 Madrid
Tel. 91 515 89 80

