



MALADIES RARES ET PRÉPARATION MAGISTRALE : EXEMPLE DE LA FUMAGILLINE



Prof. Fabrice Pirot

FRIPHARM®

Service Pharmaceutique, Groupement Hospitalier Centre, Hôpital Edouard Herriot

Pavillon X , Place d'Arsonval , F-69437 Lyon cedex 03

fabrice.pirot@chu-lyon.fr

22/03/2024

Maladie orpheline (ORPHA 2552):

« La microsporidiose est une parasitose due à l'infection par un protozoaire, la microsporidie. »

Résumé

Epidémiologie

L'incidence annuelle est méconnue. La répartition géographique des microsporidies est mal connue. La maladie affecte les individus immunodéprimés (VIH, greffés de moelle, transplantés d'organes).

Description clinique

L'infection est responsable de diarrhées chroniques responsables de déficits de l'absorption et d'une perte importante de poids.

Étiologie

Les microsporidies sont des parasites unicellulaires eucaryotes dépourvus de mitochondries et responsables d'infections opportunistes. Elles ont une localisation intracellulaire obligatoire. Leur développement comporte une phase proliférative mérogonique asexuée et une phase de dissémination sporogonique aboutissant à la formation de spores. Les spores de petites tailles (1 à 3 µm selon les espèces), représentent leur forme de résistance et de dissémination et sont caractérisées par un filament polaire qui leur permet de perforer la paroi de la cellule et d'injecter leur matériel nucléaire. Elles se développent en particulier dans des cellules intestinales mais peuvent aussi se développer dans des adipocytes, des cellules épithéliales et des cellules sanguines. Chez l'homme, plusieurs genres ont été identifiés : *Encephalitozoon* et *Enterocytozoon* sont les plus courants. La contamination s'effectue probablement par ingestion de spores contenues dans l'eau ou les aliments. Une contamination directe interhumaine est également probable.

Méthode(s) diagnostique(s)

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des spores dans les produits biologiques.

Diagnostic(s) différentiel(s)

Le diagnostic différentiel inclut les autres genres de microsporidies.

Prise en charge et traitement

Les microsporidies sont sensibles à l'albendazole, efficace et bien toléré, sauf *Enterocytozoon bienewisi* qui est sensible à la fumagilline mais qui est très hématotoxique.

Pronostic

Le pronostic est réservé chez l'immunodéprimé.

Enterocytozoon bienewisi Infection after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Child, Argentina

Cristian Javier Mena,¹ Magalí Pérez Garófalo,¹
Juliana Perazzo, Carolina Epelbaum, Gonzalo
Castro, Paola Sicilia, Andrés Barnes,
Lorena Guasconi, Verónica L. Burstein,
Ignacio Beccacece, Mariel A. Almeida, Laura Cervi,
Monica Santin, Laura S. Chiapello

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 30, No. 3, March 2024

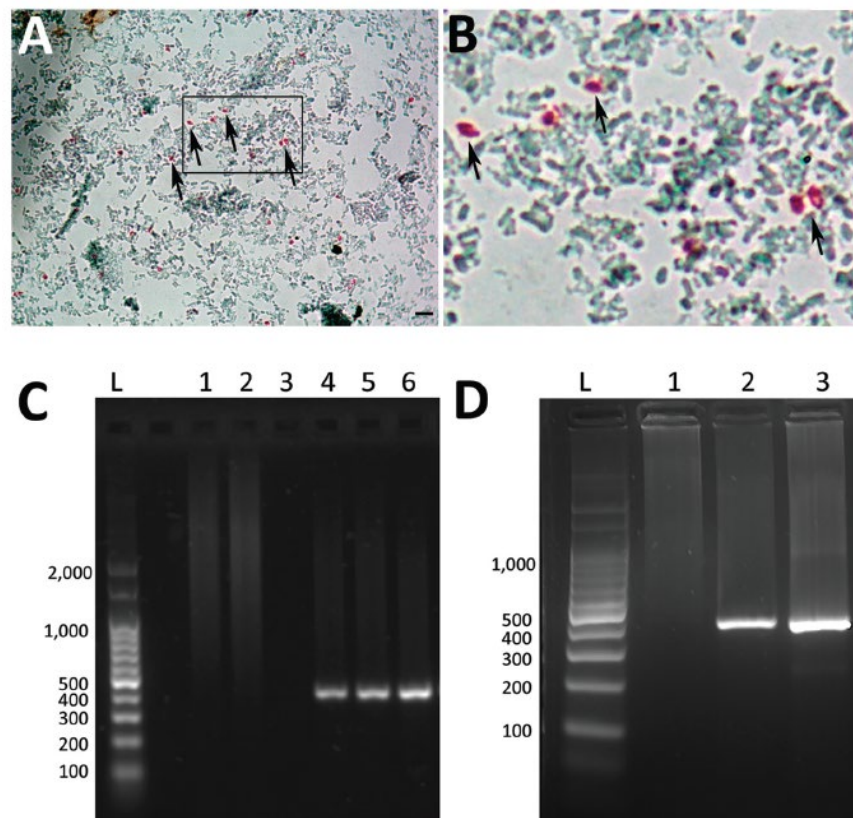


Figure. *Enterocytozoon bienewisi* detection in fecal sample and liver aspiration biopsy sample from a child with hematopoietic stem cell transplant, Argentina. A) Light microscopy of fecal samples after Weber's modified trichome staining showing ovoid shaped-spores with a pinkish-red stained wall (arrows). Original magnification $\times 1,000$; scale bars = 5 µm. B) Closer view of boxed area in panel A, showing spores (arrows). C) Agarose gel electrophoresis (2%) showing amplification products (≈ 390 pb) from nested PCR with inner primers EBITS1 and EBITS2 from patient fecal sample. Lane L, molecular weight ladder; lane 1, negative control (water); lanes 2 and 3, fecal samples from healthy donors; lane 4, positive feces control for *E. bienewisi*; lanes 5 and 6, fecal samples from patient. D) Nested PCR products from liver aspiration biopsy sample. Lane L, molecular weight ladder; lane 1, fecal sample from healthy donor; lane 2, fecal sample from patient; lane 3, liver aspiration biopsy sample from patient.

Maladie orpheline (ORPHA 2552):

« *La microsporidiose est une parasitose due à l'infection par un protozoaire, la microsporidie.* »

Résumé

Epidémiologie

L'incidence annuelle est méconnue. La répartition géographique des microsporidies est mal connue. La maladie affecte les individus immunodéprimés (VIH, greffés de moelle, transplantés d'organes).

Description clinique

L'infection est responsable de diarrhées chroniques responsables de déficits de l'absorption et d'une perte importante de poids.

Etiologie

Les microsporidies sont des parasites unicellulaires eucaryotes dépourvus de mitochondries et responsables d'infections opportunistes. Elles ont une localisation intracellulaire obligatoire. Leur développement comporte une phase proliférative mérogonique asexuée et une phase de dissémination sporogonique aboutissant à la formation de spores. Les spores de petites tailles (1 à 3 µm selon les espèces), représentent leur forme de résistance et de dissémination et sont caractérisées par un filament polaire qui leur permet de perforer la paroi de la cellule et d'injecter leur matériel nucléaire. Elles se développent en particulier dans des cellules intestinales mais peuvent aussi se développer dans des adipocytes, des cellules épithéliales et des cellules sanguines. Chez l'homme, plusieurs genres ont été identifiés : *Encephalitozoon* et *Enterocytozoon* sont les plus courants. La contamination s'effectue probablement par ingestion de spores contenues dans l'eau ou les aliments. Une contamination directe interhumaine est également probable.

Méthode(s) diagnostique(s)

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des spores dans les produits biologiques.

Diagnostic(s) différentiel(s)

Le diagnostic différentiel inclut les autres genres de microsporidies.

Prise en charge et traitement

Les microsporidies sont sensibles à l'albendazole, efficace et bien toléré, sauf *Enterocytozoon bienewisi* qui est sensible à la fumagilline mais qui est très hématotoxique.

Pronostic

Le pronostic est réservé chez l'immunodéprimé.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/COMP/82/2002 Rev.3
Committee for Orphan Medicinal Products

Public summary of opinion on orphan designation

Fumagillin for the treatment of diarrhoea associated with intestinal microsporidial infection

Maladie orpheline (ORPHA 2552):

« *1.3 to 2.4 in 10,000 people ... equivalent to 49,000 to 91,000 people in UE** »

*: Eurostat (2002; 380,600,000 in UE); [En 2021, 447,200,000]

Safety and efficacy of fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis. A French prospective cohort study

Alexis Maillard ^{1*}, Anne Scemla², Benjamin Laffy³, Nadir Mahloul⁴ and Jean-Michel Molina¹

¹Department of Infectious Diseases, St-Louis Hospital, APHP and University of Paris, France; ²Kidney Transplant Unit, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP and University of Paris, France; ³Kidney Transplant Unit, Hôpital Saint-Louis, APHP and University of Paris, France; ⁴Medical Department, Sanofi-Aventis France, Gentilly, France

*Corresponding author. E-mail: alexis.maillard@aphp.fr

Received 2 August 2020; accepted 28 September 2020

Background: Intestinal microsporidiosis due to *Enterocytozoon bienersi* is a cause of chronic diarrhoea in immunocompromised patients. Fumagillin has been approved in France for its treatment.

Objectives: To investigate the efficacy and safety of fumagillin in a real-life setting.

Methods: As required by the French Medicine Agency, all patients receiving fumagillin were enrolled in a prospective study to evaluate its efficacy and safety. Stool examination with identification of *E. bienersi* by PCR was performed at baseline, end of treatment and monthly thereafter for 6 months. Safety was monitored up to 6 months and full blood counts were monitored up to 42 days after treatment initiation. The primary endpoint was safety. Parasite clearance and relapses were secondary endpoints.

Results: From 2007 to 2018, 166 patients received fumagillin, including 6 children. Patients were transplant recipients (84%), HIV-infected patients (13%) or had another cause of immunosuppression (5%). Serious adverse events were reported in 41 patients (25%), mainly thrombocytopenia (15%) and neutropenia (5%), with two haemorrhagic events leading to one death. Severe thrombocytopenia (<50 G/L) developed in 50 patients (29.6%), neutropenia (<1 G/L) in 20 patients (11.8%) and severe anaemia (<8 g/dL) in 21 patients (12.4%). At the end of treatment, 94% of patients with available stool examination (n = 132) had no spores detected. Among 99 patients with available follow-up after the end of treatment, three parasite relapses were documented.

Conclusions: *E. bienersi* microsporidiosis was mainly diagnosed in transplant recipients. Fumagillin was associated with haematological toxicity but showed high efficacy with a low relapse rate.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS
15 mars 2006

FLISINT 20 mg, gélule
B/42 gélules: Code CIP 567 665-3

SANOFI AVENTIS FRANCE

fumagilline

liste I
Médicament réservé à l'usage hospitalier
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

La fumagilline a reçu la désignation de médicament orphelin.

Date de l'AMM : 17/11/2005

12 K€

Safety and efficacy of fumagillin for the treatment of intestinal microsporidiosis. A French prospective cohort study

Alexis Maillard ^{1*}, Anne Scemla², Benjamin Laffy³, Nadir Mahloul⁴ and Jean-Michel Molina¹

¹Department of Infectious Diseases, St-Louis Hospital, APHP and University of Paris, France; ²Kidney Transplant Unit, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP and University of Paris, France; ³Kidney Transplant Unit, Hôpital Saint-Louis, APHP and University of Paris, France; ⁴Medical Department, Sanofi-Aventis France, Gentilly, France

*Corresponding author. E-mail: alexis.maillard@aphp.fr

Received 2 August 2020; accepted 28 September 2020

Background: Intestinal microsporidiosis due to *Enterocytozoon bienersi* is a cause of chronic diarrhoea in immunocompromised patients. Fumagillin has been approved in France for its treatment.

Objectives: To investigate the efficacy and safety of fumagillin in a real-life setting.

Methods: As required by the French Medicine Agency, all patients receiving fumagillin were enrolled in a prospective study to evaluate its efficacy and safety. Stool examination with identification of *E. bienersi* by PCR was performed at baseline, end of treatment and monthly thereafter for 6 months. Safety was monitored up to 6 months and full blood counts were monitored up to 42 days after treatment initiation. The primary endpoint was safety. Parasite clearance and relapses were secondary endpoints.

Results: From 2007 to 2018, 166 patients received fumagillin, including 6 children. Patients were transplant recipients (84%), HIV-infected patients (13%) or had another cause of immunosuppression (5%). Serious adverse events were reported in 41 patients (25%), mainly thrombocytopenia (15%) and neutropenia (5%), with two haemorrhagic events leading to one death. Severe thrombocytopenia (<50 G/L) developed in 50 patients (29.6%), neutropenia (<1 G/L) in 20 patients (11.8%) and severe anaemia (<8 g/dL) in 21 patients (12.4%). At the end of treatment, 94% of patients with available stool examination (n = 132) had no spores detected. Among 99 patients with available follow-up after the end of treatment, three parasite relapses were documented.

Conclusions: *E. bienersi* microsporidiosis was mainly diagnosed in transplant recipients. Fumagillin was associated with haematological toxicity but showed high efficacy with a low relapse rate.



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS
15 mars 2006

FLISINT 20 mg, gélule
B/42 gélules: Code CIP 567 665-3

SANOFI AVENTIS FRANCE

fumagilline

liste I
Médicament réservé à l'usage hospitalier
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

La fumagilline a reçu la désignation de médicament orphelin.

Date de l'AMM : 17/11/2005

2019 - 2020

ARRÊT DE PRODUCTION EN 2019 ET
DERNIERS STOCKS ÉCOULÉS DÉBUT 2020

(12) FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
09.05.2007 Bulletin 2007/19

(21) Numéro de dépôt: 00906438.7

(22) Date de dépôt: 21.02.2000

(51) Int Cl.:
A61K 47/14 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/336 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR2000/000424

(87) Numéro de publication internationale:
WO 2000/050084 (31.08.2000 Gazette 2000/35)

(54) FORMULATION STABLE CONTENANT DE LA FUMAGILLINE

STABLE FUMAGILLIN-FORMULIERUNG

STABLE FORMULATION CONTAINING FUMAGILLIN

2019 - 2020

ARRÊT DE PRODUCTION EN 2019 ET
DERNIERS STOCKS ÉCOULÉS DÉBUT 2020

MARS 2024

Enterocytozoon bienewisi
**Infection after Hematopoietic
Stem Cell Transplant in Child,
Argentina**

Cristian Javier Mena,¹ Magalí Pérez Garófalo,¹
Juliana Perazzo, Carolina Epelbaum, Gonzalo
Castro, Paola Sicilia, Andrés Barnes,
Lorena Guasconi, Verónica L. Burstein,
Ignacio Beccacece, Mariel A. Almeida, Laura Cervi,
Monica Santin, Laura S. Chiapello

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 30, No. 3, March 2024

The unavailability of fumagillin for treating human infections in several countries, including Argentina, underscores the need for enhanced accessibility to microsporidia treatment options, especially for vulnerable populations.

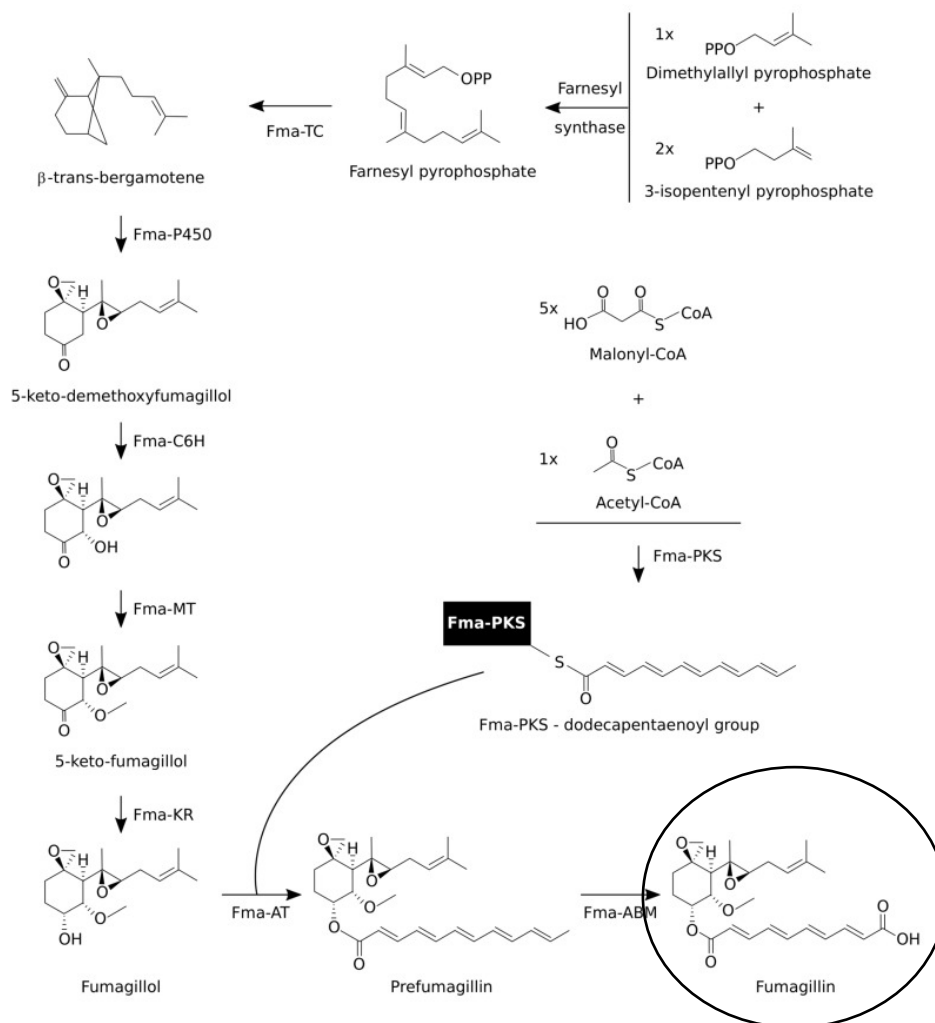


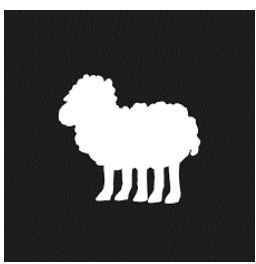
- Fumagilline : 20 mg
Propylene glycol dicaprylocaprate (Labrafac® PG)
Gélule
- Avant ouverture du flacon : à conserver au congélateur (- 20 °C).
Après ouverture du flacon : le médicament peut être conservé
14 jours maximum au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

1. Parasitologie-Mycoologie, Institut des Agents Infectieux, Groupe Hospitalier Nord, Hôpital de la Croix-Rousse, HCL
2. Deux patients transplantés (immunodéprimés) contractant des diarrhées sévères chroniques à *Enterocytozoon bienersi*.



Fumagillin, a Mycotoxin of *Aspergillus fumigatus*: Biosynthesis, Biological Activities, Detection, and Applications





- 1. ARRET DE COMMERCIALISATION
- 2. MPUP INDISPONIBLE
- 3. MPU VETERINAIRE OU CHIMIQUE INDISPONIBLE
- 4. MPUP INSTABLE (- 80°C), RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ET PERSONNEL
- 5. FORMULATION ORIGINALE FLISINT®

Fumagilline : 20 mg
Propylene glycol dicaprylocaprate (Labrafac® PG)
Gélule
Avant ouverture du flacon : à conserver au congélateur (- 20 °C).
Après ouverture du flacon : le médicament peut être conservé
14 jours maximum au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

- 1. Parasitologie-Mycoologie, Institut des Agents Infectieux, Groupe Hospitalier Nord, Hôpital de la Croix-Rousse, HCL
- 2. NOVEMBRE: Deux patients transplantés (immunodéprimés) contractant des diarrhées sévères chroniques à Enterocytozoon bienensi.



MAI

- Acheminement par l’ancien détenteur du brevet d’un reliquat de fumagilline ~ 240 g (Accord ANSM).
- Transmission des données permettant le contrôle matière première et produit fini.
- Analyse de faisabilité (ADF) et de risque (ADR)

Basée sur le brevet et la bibliographie existante

Conformité réglementaire, faisabilité technique, données sur les matières premières, contrôles qualité, analyse économique.



2021

NOVEMBRE

Premier patient traité en août 2021, PCR des selles positive à E. bienuesi
Guérison du patient en 2 semaines de traitement

	Notice d'utilisation d'un médicament Version n°02 - Date de mise à jour : 20/07/2021	Service Pharmaceutique UPCM FRI PHARM DIS-MOD-001
--	---	--

Suspension buvable de Fumagilline 500 mg – 25 mL (20 mg/mL) Préparation magistrale

1. COMPOSITION DU MEDICAMENT

FUMAGILLINE 500 mg
LABRAFAC PG QSP 25 mL

FORME PHARMACEUTIQUE : Suspension buvable

CLASSE : P01AX10
AUTRES MEDICAMENTS CONTRE L'AMIBIASE
ET AUTRES PROTOZOSES

FABRICANT :
Pharmacie à Usage Intérieur
Hôpital E. Herriot, 5 Place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03
TEL : 04 72 11 78 70

2. DANS QUEL CAS UTILISER CE MEDICAMENT ?

Ce traitement est utilisé dans le cadre du traitement des diarrhées sévères due à une microsporidiose intestinale à *Enterocytozoon bienuesi*, chez les patients adultes sévèrement immunodéprimés, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) après échec d'une restauration immunitaire par traitement antirétroviral, ou du fait d'un traitement immunosuppresseur antirejet.

3. CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés
- Taux de plaquettes < 150 000/mm³ avant l'initiation du traitement
- Anomalie biologique sévère (hémoglobine < 8 g/dl, neutrophiles < 1000/mm³, créatinine > 175 µmol/l, transaminases > 3 N, bilirubine > 2 N, lipasémie > 2 N)
- Allaitement

4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT ?

Ce médicament est présenté en flacon de 30 mL rempli à 25 mL.

• Posologie

La posologie recommandée est de 20 mg de fumagilline 3 fois par jour, soit 1 ml de la suspension de fumagilline 3 fois par jour. Ne pas modifier la posologie sans avis médical.

• Durée de traitement

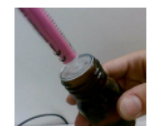
La durée de traitement recommandée est de 14 jours. Suivre strictement l'ordonnance de votre médecin.

• Comment l'administrer ?

1. Se laver soigneusement les mains.
2. S'assurer que le flacon n'est ni endommagé, ni périmé, ni ouvert depuis plus de 7 jours.
3. Agiter doucement le flacon par 3 retournements successifs.



4. Noter la date d'ouverture du flacon sur l'étiquette du flacon.
5. Dévisser le bouchon du flacon.
6. Poser le bouchon sur le côté, sur une surface propre
7. Insérer l'embout de la seringue dans l'orifice prévu sur le flacon.



8. Prélever 1 mL de la suspension.



9. Déposer le volume prélevé de préférence sur du pain azyme, afin de faciliter l'aval.



10. Reboucher le flacon à l'aide du bouchon.
11. Rincer la seringue avec 1 mL d'eau potable.
12. Se laver les mains après utilisation.



...2022



9



Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kinderheilkunde, Essen

Patient 13 ans, service réanimation,
PCR selles et sang positives, [REDACTED].



NOVEMBRE

Premier patient traité en août 2021, PCR des selles positive à E. bienuesi
Guérison du patient en 2 semaines de traitement

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON	Notice d'utilisation d'un médicament Version n°02 - Date de mise à jour : 20/07/2021	Service Pharmaceutique UPCM FRI PHARM
GH Centre		DIS-MOD-001

Suspension buvable de Fumagilline

500 mg – 25 mL (20 mg/mL)

Préparation magistrale

1. COMPOSITION DU MEDICAMENT

FUMAGILLINE 500 mg
LABRAFAC PG QSP 25 mL

• Comment l'administrer ?

1. Se laver soigneusement les mains.
2. S'assurer que le flacon n'est ni endommagé, ni périmé, ni ouvert depuis plus de 7 jours.
3. Agiter doucement le flacon par 3 retournements successifs.

FORME PHARMACEUTIQUE : Suspension buvable

CLASSE : P01AX10
AUTRES MEDICAMENTS CONTRE L'AMIBIASIS
ET AUTRES PROTOZOSES

FABRICANT :

Pharmacie à Usage Intérieur
Hôpital E. Herriot, 5 Place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03
TEL : 04 72 11 78 70

2. DANS QUEL CAS UTILISER CE MEDICAMENT ?

Ce traitement est utilisé dans le cadre du traitement des diarrhées sévères due à une microsporidiose intestinale à *Enterocytozoon bienuesi*, chez les patients adultes sévèrement immunodéprimés, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) après échec d'une restauration immunitaire par traitement antirétroviral, ou du fait d'un traitement immunosuppresseur antirejet.

3. CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés
- Taux de plaquettes < 150 000/mm³ avant l'initiation du traitement
- Anomalie biologique sévère (hémoglobine < 8 g/dl, neutrophiles < 1000/mm³, créatinine > 175 µmol/l, transaminases > 3 N, bilirubine > 2 N, lipasémie > 2 N)
- Allaitement

4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT ?

Ce médicament est présenté en flacon de 30 mL rempli à 25 mL.

• Posologie

La posologie recommandée est de 20 mg de fumagilline 3 fois par jour, soit 2 mL de la suspension de fumagilline 3 fois par jour. Ne pas modifier la posologie sans avis médical.

• Durée de traitement

La durée de traitement recommandée est de 14 jours. Suivre strictement l'ordonnance de votre médecin.

4. Noter la date d'ouverture du flacon sur l'étiquette du flacon.
5. Dévisser le bouchon du flacon.
6. Poser le bouchon sur le côté, sur une surface propre
7. Insérer l'embout de la seringue dans l'orifice prévu sur le flacon.

8. Prélever 1 mL de la suspension.

9. Déposer le volume prélevé de préférence sur du pain azyme, afin de faciliter l'avalé.

10. Reboucher le flacon à l'aide du bouchon.
11. Rincer la seringue avec 1 mL d'eau potable.
12. Se laver les mains après utilisation.



Point presse 2022 : journal TV (France 3, BFMTV, LCI),
articles de presse (AFP, Libération), Radio (radio classique)

80 patients/ 4ans : Vers une pérennisation du traitement ?

Stock de fumagilline de FRIPHARM® relativement faible

Aucun fournisseur de MPUP trouvé (UE ou hors UE)

Recherche d'un producteur de fumagilline pour relancer la
production de matière première

Les Hospices civils de Lyon sauvent 27 patients en relançant la production d'un remède disparu

21 JUN 2022 A 16:27 PAR HADRIEN JAME 2 Commentaires

Pour sauver un jeune malade de 15 ans, les équipes des Hospices Civils de Lyon (HCL) ont relancé la production de fumagilline, un médicament qui avait disparu du marché. Depuis un an, 26 autres malades ont pu être soignés grâce à ce remède dont la pharmacie des HCL veut pérenniser la production. Un appel à financements a été lancé dans cette optique.

La ville de Lyon a une nouvelle fois prouvé que ses institutions sont à la pointe de ce qui se fait en France, mais plus globalement à l'international, en matière de santé et de recherche. Fer-de-lance de la médecine à Lyon, les Hospices Civils de Lyon (HCL) ont relancé depuis plusieurs mois la fabrication d'un médicament qui avait disparu du marché, en raison de son coût très élevé, afin de sauver un jeune patient de 15 ans.

Une plateforme des HCL veut pérenniser sa production de fumagilline, un traitement plus produit depuis 2019

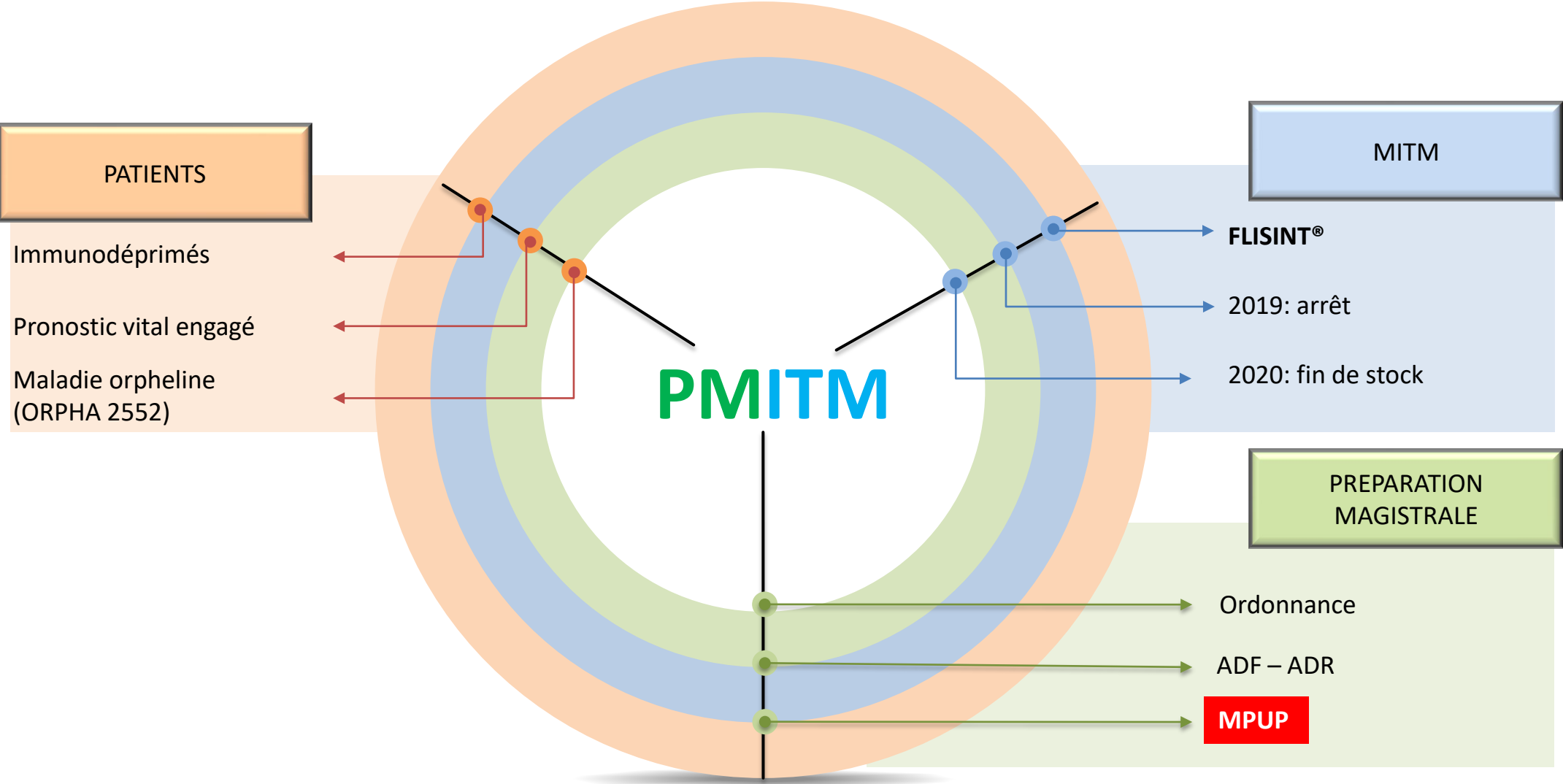
Grâce à la plateforme hospitalo-universitaire de fabrication, de recherche et d'innovation pharmaceutique Fripharm, 28 patients de toute la France ont pu être soignés avec de la fumagilline. Ce traitement, qui n'était plus produit depuis 2019, a été refabriqué par Fripharm à l'aide de matière première trouvée en Hongrie. La plateforme cherche désormais des laboratoires partenaires pour produire le principe actif et pérenniser sa production.

DÉCOUVREZ LE NOUVEAU
NUMÉRIQUE

La Tribune - N
ES CE SOIR, VO

Lyon Capitale

La Tribune



MERCI



www.chu-lyon.fr



C. MERIENNE, C. MARCHAND, C. DHELENS, C. PAILLET,
S. FILALI, A. CHOQUET-BOTELLA *et al.*, K. VERNOUX *et al.*,
M. RABODONIRINA



P. POIRIER



F. BRUNEAUX ET G. EMERY



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

V. SALOMON, B. ROGEAU