

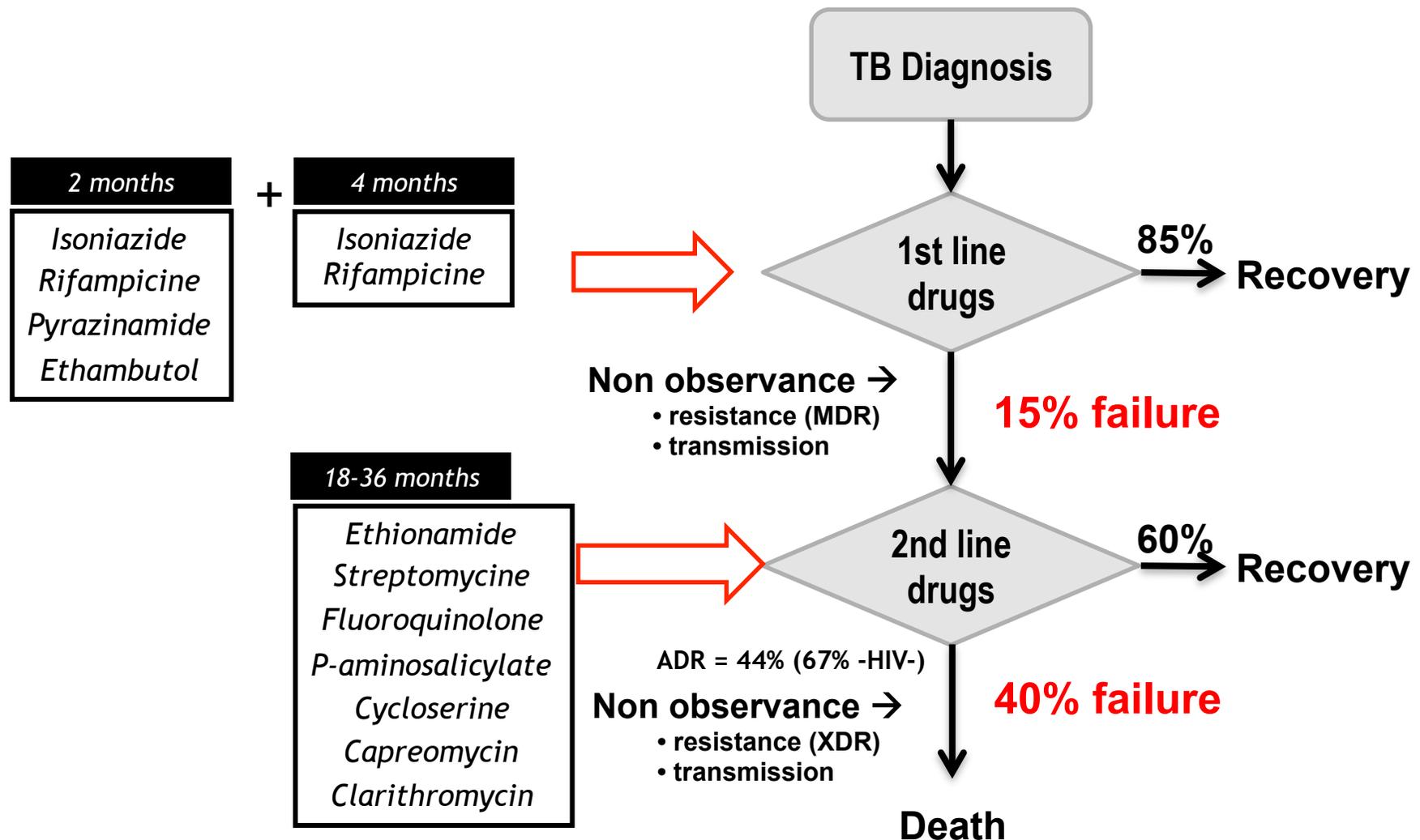
XXème journée régionale de pathologie infectieuse

(Exemples de) Nouvelles molécules (antituberculeuses) en développement

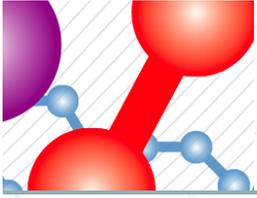
Mardi 1er Octobre 2013

Alain.Baulard@Pasteur-Lille.fr

DOTS and DOTS-plus therapeutic regiment (WHO)



MDR/XDR : Multi / Extensively Drug Resistance



Principaux challenges face à la tuberculose moderne

1. Développer une antibiothérapie

- plus efficace (moins de rechutes)
- plus courte (2 mois ??)
- moins toxique

2. Répondre à la problématique de l'expansion des cas de résistance aux antibiotiques

Comment répondre aux deux questions à la fois ?

Objectif de la TB Alliance:

Pour répondre aux deux questions en même temps = remplacer toute la première ligne de traitement par une polychimiothérapie entièrement neuve (traiter tous les cas avec le même cocktail)

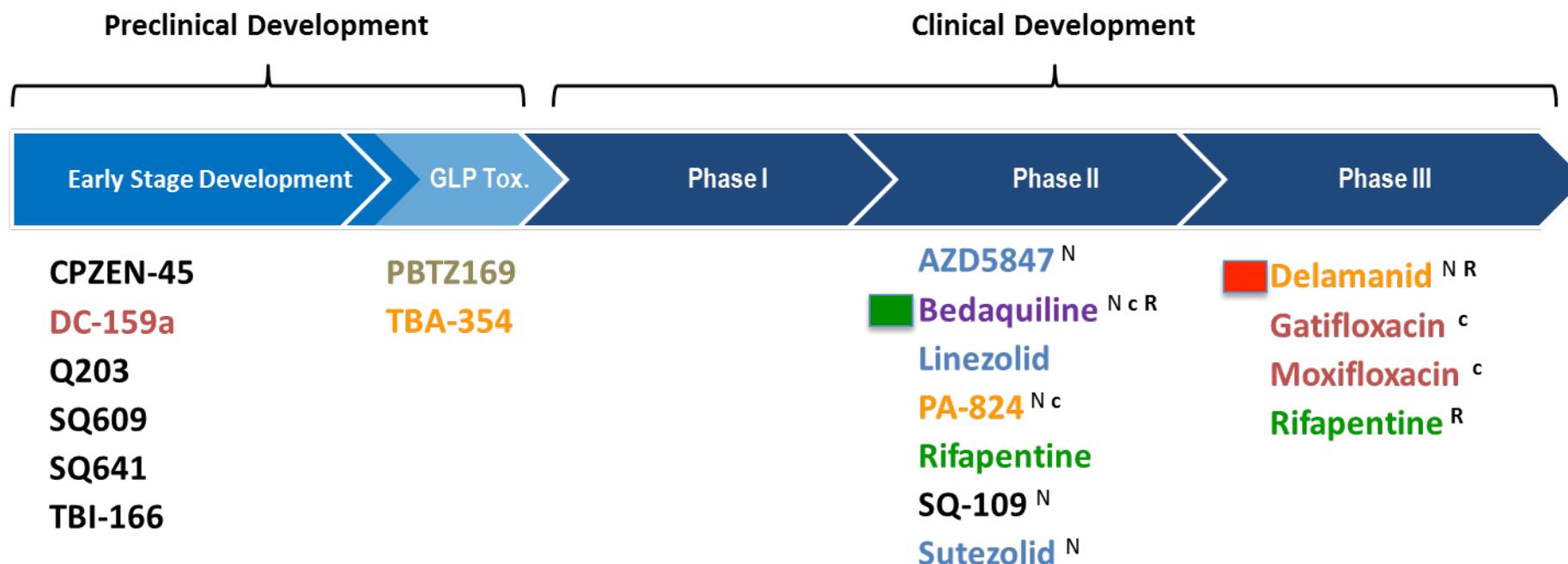
- Est-ce une stratégie réaliste?
- Faut-il différencier les stratégies
 - entre les zones de forte ou de faible endémie? (transmission rapide)
 - entre les zones de forte ou faible couverture médicale ? (suivit, prise en charge des effets secondaires, DOT)

En pratique, mise en oeuvre difficile:

- pas assez de nouvelles molécules en essais clinique
- avancement hétérogène de projets de développement des molécules
- Quid des résistances



Global TB Drug Pipeline¹



Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>.

^c Drug candidate currently in combination regimen in clinical testing

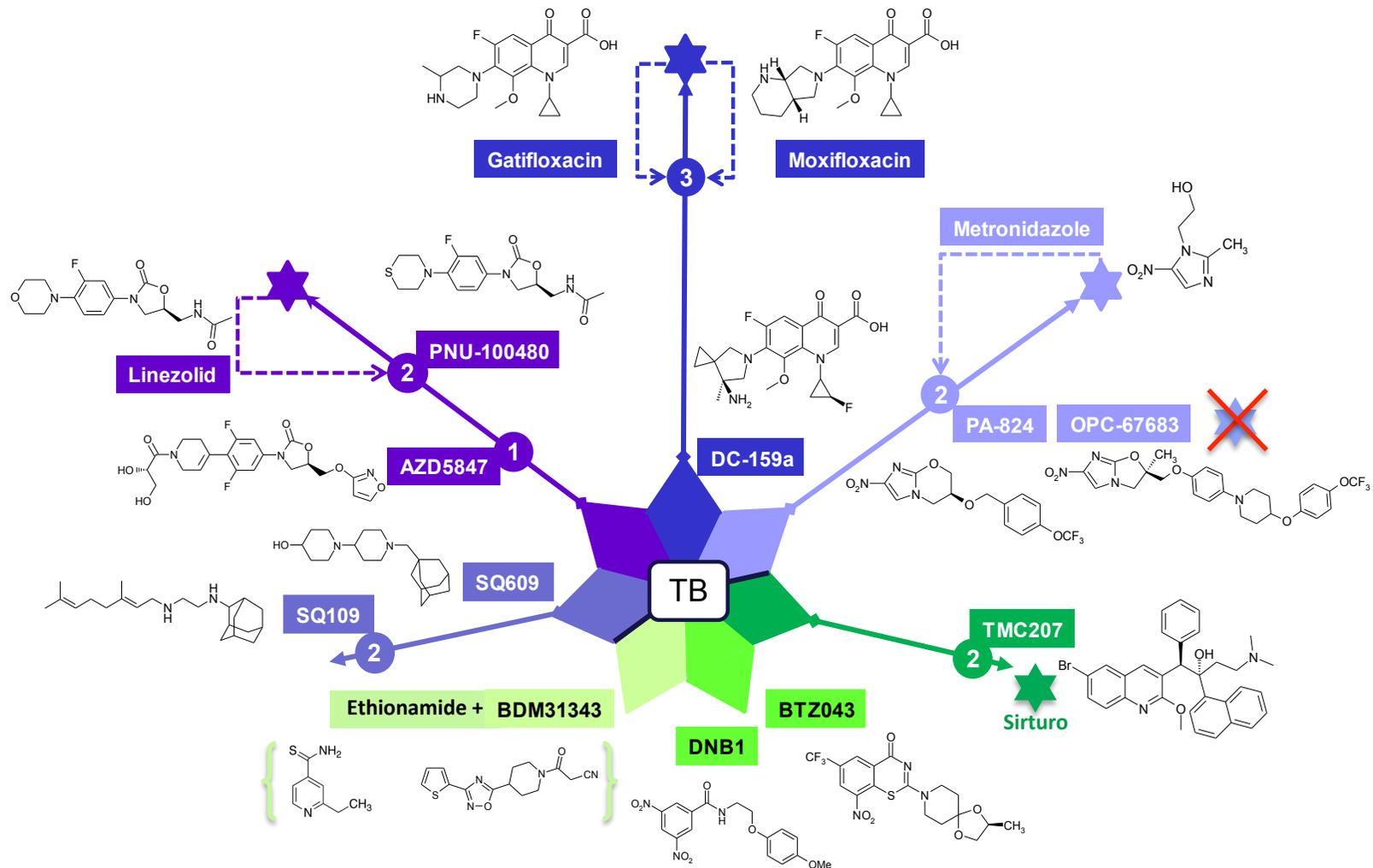
^R Submitted for approval or approved by stringent regulatory authority (i.e., FDA, EMA, WHO Prequalification)

^N New chemical entity



www.newtbdrugs.org

Updated: June 2013



Analogues of existing drugs

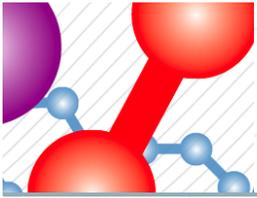
- Inhibition of mycobacterial cell-wall synthesis
- Inhibition of protein synthesis (Ribosome)
- Inhibition of protein synthesis (DNA gyrase)
- Inhibition of mycobacterial cell wall synthesis / hypoxia

New chemical entities

- Depletion of membrane energy (ATP synthase)
- Depletion of membrane energy (DrpE1/DrpE2)
- Inhibition of mycobacterial cell-wall synthesis (EthR)

Stages of development

- Approved
- Clinical trials
- Preclinical development
- Repurposed compounds



Exemple de difficultés d'association de composés

- Une molécule vient d'être autorisée aux USA (TMC207, Bedaquiline, Sirturo), TMC207 est en demande d'autorisation en Europe.
- La demande d'autorisation du Delamanid (OPC-67683) par Otsuka vient d'être rejetée par l'EMA cet été.

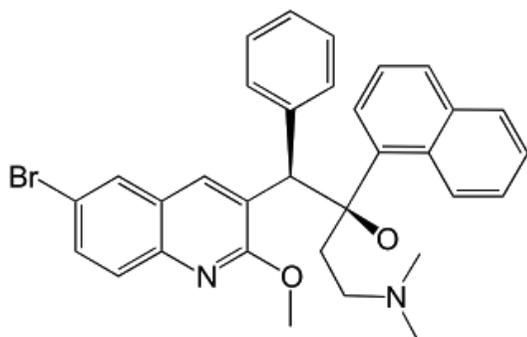
Treatment Action Group (TAG) Criticizes European Refusal of New Drug to Fight Tuberculosis

*"The EMA's failure to license delamanid increases the likelihood that **bedaquiline will be used as a single new agent** in failing DR-TB regimens, enhancing the **risk of the emergence of resistance**, and delaying the chance to use these two promising new drugs **together** in people at the greatest risk of disease progression and death," commented TAG's Harrington. "We urge them to reconsider their dangerous decision."*

- **A priori, argument défendable.**
- **Sur le fond, le Sirturo et le Delamanid ont tous deux un problème de prolongation de QT. Donc ils ne peuvent sans doute pas être associés.**
- **Recommandation OMS:** "Reserve SIRTURO™ for use when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided"
- Cela signifie-t'il qu'il faille ne traiter que les XDR au Sirturo... ?

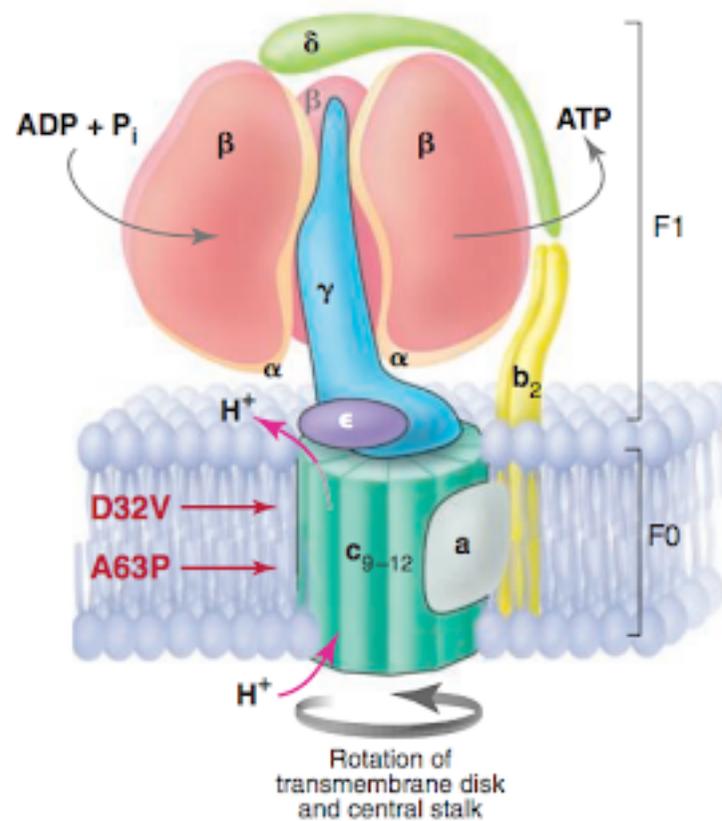


Bedaquiline (Sirturo): premier antituberculeux avec nouveau mode d'action depuis 40 ans

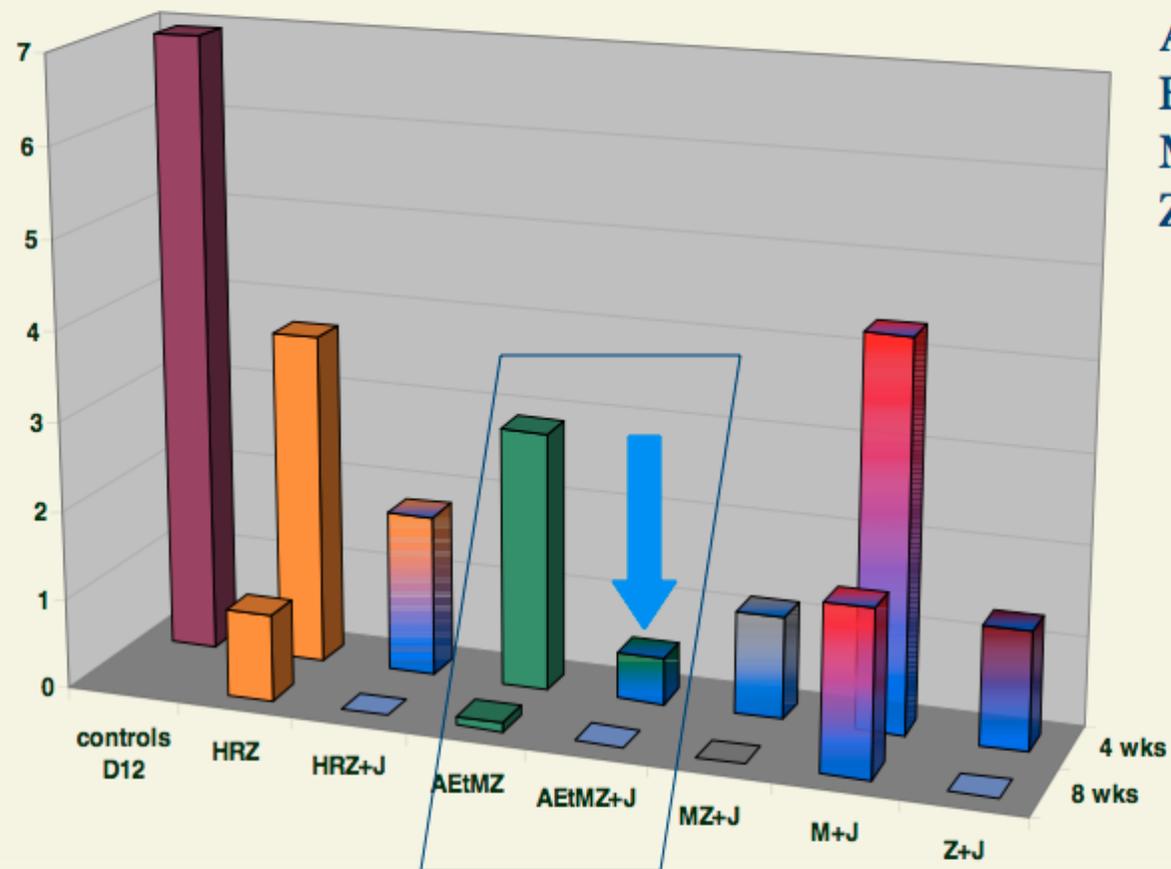


Bedaquiline: Diaryl-quinoline

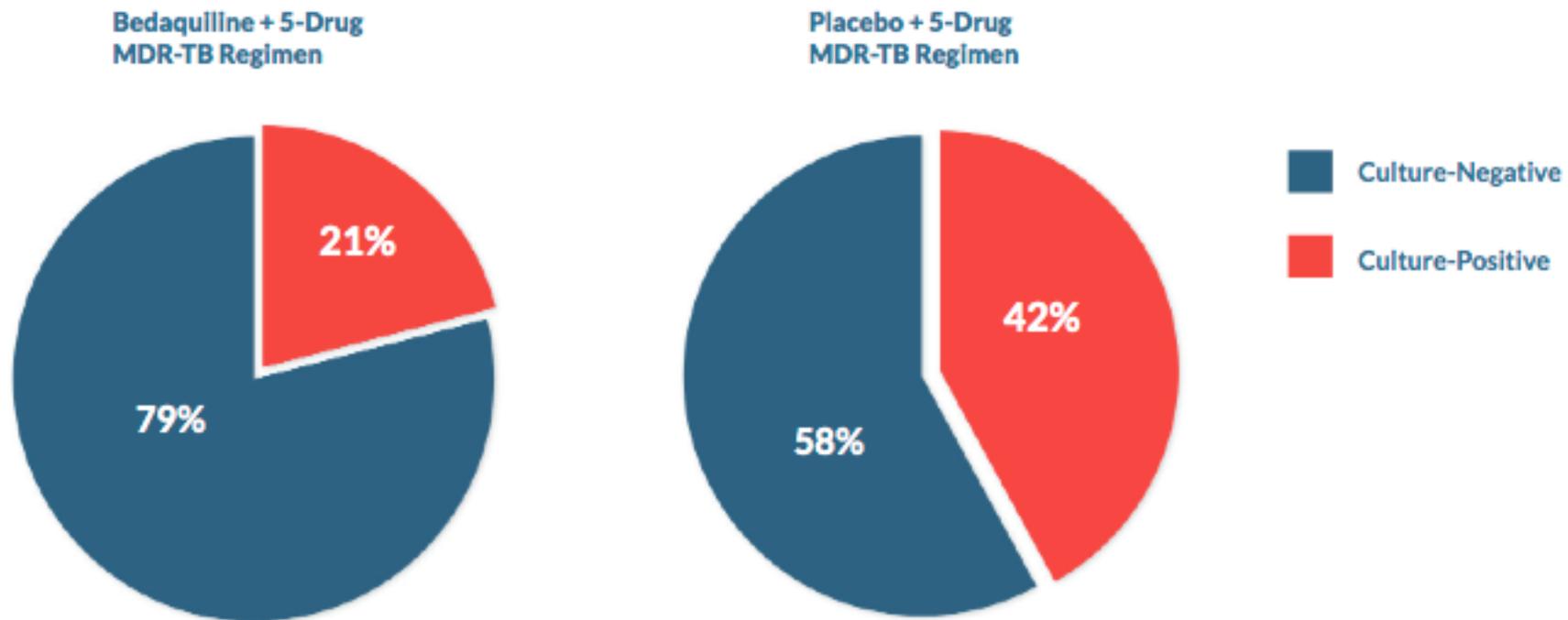
Inhibiteur de l'ATP-synthase



Adding J to a MDR Regimen in Mice

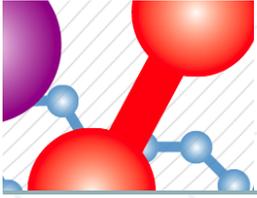


Percent of Patients Whose Cultures Are TB-Negative After 24 Weeks in Phase II (Study C208)



Note: The preferred five-drug MDR-TB background regimen consisted of ethionamide, pyrazinamide, ofloxacin, kanamycin, and either terizidone or cycloserine. Changes in the background regimen occurred over time due to drug susceptibility results, side effects, and drug shortages at sites that led to switches within the same drug class.

Source: Janssen Pharmaceutical Companies. Anti-infective drugs advisory committee meeting briefing document TMC207 (bedaquiline). Treatment of patients with MDR-TB. NDA 204-384. 2012 November 28. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329260.pdf>. (Accessed 2013 February 12)



Sirturo: Usage en France ?

Autorisation Temporaire d'Utilisation (**ATU**) nominative depuis le 31/03/2011

USA:

Réservé pour les cas de tuberculose résistante « pour lesquelles aucun autre traitement n'est efficace »
Administré sous contrôle DOT (directly observed therapy) (WHO)

Les +

Sirturo + autres AB de 2^{ème} ligne : 79% conversion (58% AB de 2^{ème} ligne avec placebo)

Durée de traitement raccourcie (?)

Moins de résistance aux AB associées (?)

Les -

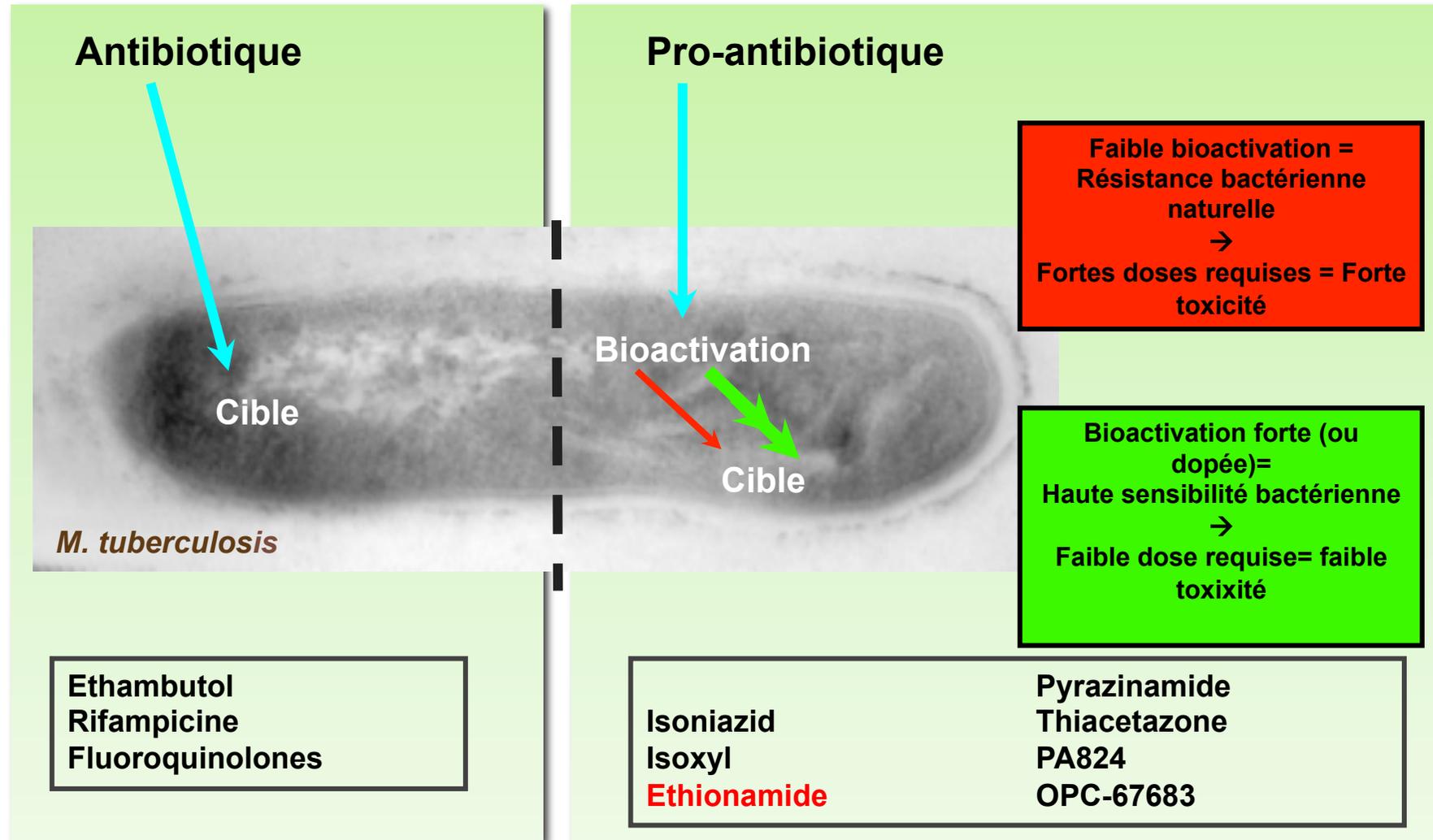
Risques accrus de torsade de pointe (QT prolongation).

Mortalité accrue dans le groupe test (9/79, 11,4 %), (2/81, 2,5 %)

Incompatibilité avec la rifampicine (induction des P450 provoquant une réduction d'exposition au Sirturo de 58%)



Antibiotique *versus* Pro-antibiotique

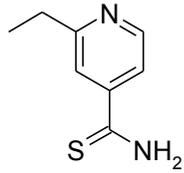


Mycobacterium tuberculosis

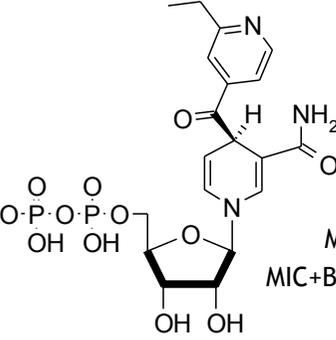
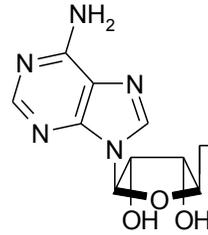
ETH-Booster1

EthR1

EthA1



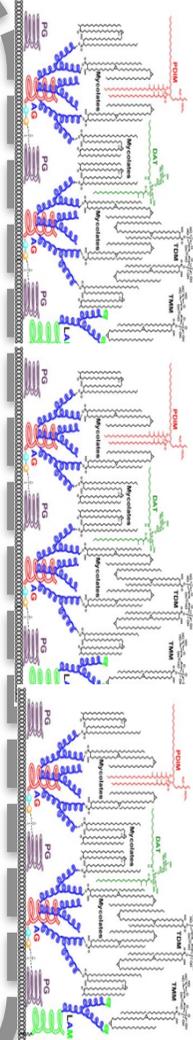
Ethionamide
(ETH)



MIC: 1-2 ug/ml
MIC+Booster: 0.04 ug/ml

InhA

ETH resistance: mutation EthA (20%)



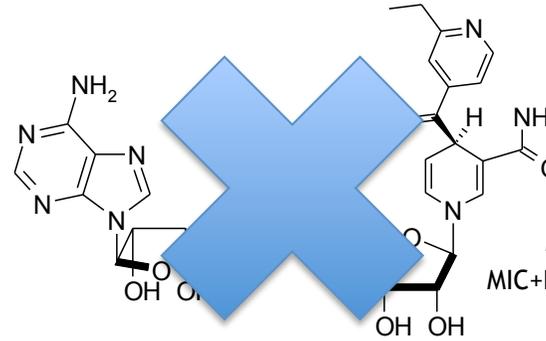
Mycobacterium tuberculosis

ETH-Booster1



Ethionamide
(ETH)

EthA1

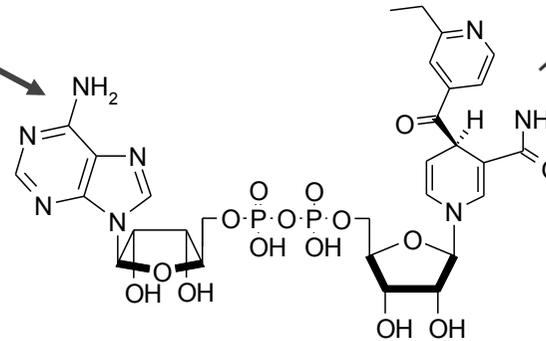


ETH resistance: mutation EthA1 (20%)

ETH-Booster2

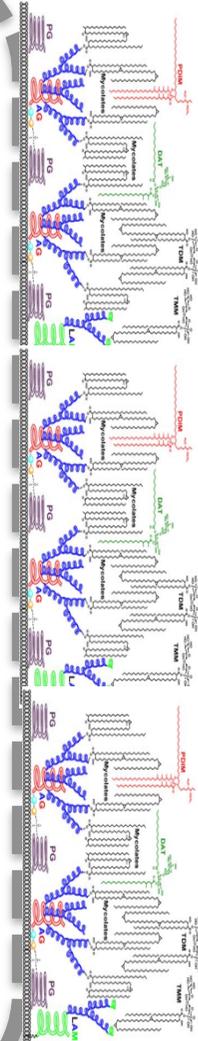
EthA2

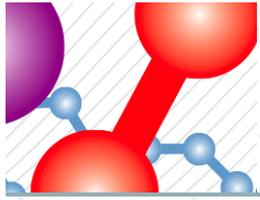
EthR2



ETH resistance: mutation EthA2 (0%)

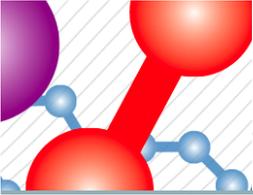
InhA





- Développement clinique actuel:
- Bioversys / TB-Alliance / GSK
- Etude de faisabilité:
 - Repositionnement de l'ETH-Booster en première ligne
 - Association avec Sirturo/ Sutezolid/ Moxifloxacine
 - Ou avec d'autres candidats (SQ109, PA824...)
 - Préclinique réglementaire en Juin 2014





My fantastic Collaborators

CiiL

- Nicolas Blondiaux
- Nathalie Guillet
- Xavier Carette
- Eve Willery
- Nadine Lemaitre
- Guy Delcroix
- Priscille Brodin
- Valérie Landry
- Vincent Delorme
- David Hot
- Ludovic Huot
- Camille Loch
- Alain Baulard

Univ. Lille II U761

- Nicolas Willand
- Matthieu Desroses
- Marion Flipo
- Catherine Piveteau
- Baptiste Villemagne
- Céline Crauste
- Florence Leroux
- Benoit Déprez

Univ. Lille I Groupe RMN

- J-M Wieruszkeski
- Guy Lippens

La pitié-Paris

- Vincent Jarlier
- Nicolas Veziris
- Christine Bernard

IP-Brussels

- Pablo Bifani
- Vanessa Mathys

ULB/VUB-Brussels

- Alex Wohlkönig
- René Wintjens

UMR8161

- Vincent Villeret
- Frédéric Frénois

Financial Support:

Inserm

Institut
Pasteur
de Lille



RÉGION
NORD
PAS DE CALAIS

