NOUVELLES MOLÉCULES ANTITUBERCULEUSES

XXVe JRPI 9 octobre 2018

N. BLONDIAUX – CH G. DRON, TOURCOING

Traitement de la tuberculose : la problématique



Schémas thérapeutiques DOTS et DOTS-plus





MDR/XDR : Multi/Extensively Drug Resistance EES : Effets Secondaires Sévères Traitement de la tuberculose : la problématique

Streptomycine (STR) 1943 Ac. para-aminosalycilique (PAS) 1948 Isoniazide (INH) 1952 Pyrazinamide (PZA) 1954 Cyclosérine (CYS) 1955 Éthionamide (ETH) 1956 Éthambutol (EMB) 1963 Rifampicine (RIF) 1965 Ofloxacine (OFX) 1982



Traitement de la tuberculose : challenges

Développer une antibiothérapie

- + efficace
- + courte
- toxique



Contrer l'expansion des cas de MDR-TB
 490 000 cas (2016) 600 000 RIF-R

2018 Global New TB Drug Pipeline¹



New chemical class* Known chemical classes for any indication are color coded:

fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide.

¹New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <u>http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical</u>

Ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery

WORKING GROUP ON NEW TB DRUGS www.newtbdrugs.org

Updated: March 2018

Traitement de la tuberculose : les approches

Repositionnement » d'antibiotiques existants délais d'approbation + courts compléments possibles dans de nouvelles 1^{res} lignes Découvertes de nouvelles cibles approche phénotypique (whole cell screening) **approche ciblée** (*structure-guided & fragment-based*) Potentialisation d'anti-TB existants ciblage de fonctions non-essentielles potentialisation jusqu'à l'inversion de la résistance

2018 Global TB Drug and Regimen Clinical Research¹

Ongoing Clinical Development Research: Strategy/Optimization/Regimen Development

,		
Phase 2	Phase 3 Regimens	Optimization/Post Market
Bedaquiline-Delamanid (ACTG 5343)	Bedaquiline-STREAM MDR-TB	Bedaguiline-Linezolid with
Bedaquiline - Pretomanid - Pyrazinamide (BPaZ) (NC-005)	Trial Stage 2 with oral OBR (9 mo) or OBR with injectables (6 mo)	OBR for MDR-TB (NExT Trial)
Bedaquiline - Pretomanid – Moxifloxacin - Pyrazinamide	Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid (NiX-TB)	endTB 5-Regimen Trial for
(BPaMZ) (NC-005)	Delamanid with OBR for MDR-TB	
Levofloxacin with OBR for MDR-TB (OPTI-Q)	High Dose Rifampicin for DS-TB (RIFASHORT)	PredictTB – PET/CT, biomarkers DS-TB, 4 mo
Linezolid Dose-Ranging	Diferenting Mewifleurgin for DC	
Nitazoxanide	TB (CDC TBTC 31)	development
Beta-Lactams	Destemonial Maxiflevasia	development
High Dose Rifampicin (PANACEA)	Pretomanid-Moxinoxacin- Pyrazinamide (STAND)	
TB PRACTECAL - regimens with	· ,·	
Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid		WORKING GROUP

www.newtbdrugs.org Updated: March 2018

Known chemical classes are color coded: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide.

¹Strategy trials, regimen development, open label, repurposed drug studies. Details for projects listed can be found at <u>http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical</u>

² OBR = Optimized Background Regimen

Traitement de la tuberculose : les approches

- Repositionnement » d'antibiotiques existants
 délais d'approbation + courts
 compléments possibles dans de nouvelles 1^{res} lignes
- Découvertes de nouvelles cibles
 - approche phénotypique (whole cell screening)
 approche ciblée (structure-guided & fragment-based)
- Potentialisation d'anti-TB existants
 - ciblage de fonctions non-essentielles
 - potentialisation jusqu'à l'inversion de la résistance

Traitement de la tuberculose : les approches



Nouvelles cibles



Inhibiteurs de la synthèse des acides mycoliques, de DprE1 et MmpL3



Nouvelles cibles



Inhibiteurs LeuRS et r23S



Nouvelles cibles



Inhibiteurs AtpE et QcrB



En clinique...

Bedaquiline

- **C208 (2b) : 160 MDR-TB** (Diacon *et al., N Engl J Med,* 2014)
 - conversion : 79% vs. 58%
 - guérison : 58% *vs.* 32%
 - mortalité : 13% vs. 2%
- Borisov et al., Eur J Resp, 2017 : 428 MDR/XDR-TB
 - conversion : 92%
 - SSE : 6% ; 1 décès non relié à Bedaquiline

Delamanid

- O 204 (2): 421 MDR-TB (Skripconoka et al., Eur J Resp, 2013)
 issue favorable : 74% vs. 55%
- Hafkin *et al., Eur J Resp,* 2017 : 66 MDR/XDR-TB
 Conversion : 80%

En clinique...

Pretomanid

- NCT01498419 (2b) : 207 (MDR)-TB (Dawson *et al., Lancet,* 2015)
 - activité bactéricide MPaZ > HRZE
 - pas d'allongement du QT > 500 ms
- NC-005 (2b): 218 (MDR—TB (Dawson *et al.*, CRIO, 2017)
 - activité bactéricide BMPaZ > HRZE
 - efficacité 3x plus rapide
 - raccourcissement de 3 mois envisageable

	Phase	Study population	Study groups	Notes
Otsuka Trial 213 (NCT01424670)	3	511, HIV- adults (aged ≥18 years)	2 months delamanid (100 mg twice daily) and 4 months delaminid (200 mg daily) plus OBR vs 6 months placebo plus OBR	Opened September 2011, completed June, 2016, preliminary findings presented at IUATLD October, 2017, confirm efficacy with less toxicity, results mid-2018; Otsuka
STREAM Stage 1 (ISRCTN78372190)	3	424, HIV- and HIV + adults (aged ≥18 years)	4 months daily moxifloxacin, clofazimine, pyrazinamide, ethambutol, isoniazid (high dose), kanamycin (daily for 3 months, then 3 times per week), prothionamide, and 5 months of moxifloxacin, clofazimine, pyrazinamide, ethambutol daily	Opened 2012, closed to accrual June, 2015, preliminary findings presented at IUATLD October, 2017, results mid-2018; IUATLD, BRMC, USAID
NC-005 (NCT02193776)	2b	60, HIV- adults (aged ≥18 years)	Serial sputum culture counts: 8 weeks bedaquiline (200 mg daily), pretomanid (200 mg daily), moxifloxacin, pyrazinamide, single arm study with long follow-up	Opened November, 2014, preliminary findings presented at CROI, 2017, results mid-2018; TB Alliance
OPTI-Q (NCT01918397)	2	100, HIV- and HIV + adults (aged ≥18 years)	6 months levofloxacin (14, 17, or 20 mg/kg/d) plus OBR vs 6 months levofloxacin (11 mg/kg/d) plus OBR	Opened January, 2015, results mid-2018; South Africa, Peru; NIAID, Boston University, CDC TBTC
NC-006 STAND (NCT02342886)	3	13 (of original target of 300), HIV– and HIV+ children (aged ≥14 years)	6 months pretomanid (200 mg), moxifloxacin, pyrazinamide daily, single arm study	Opened February, 2015, paused October, 2016–May, 2017, accrual not resumed, results March, 2018; TB Alliance
NiX-TB (NCT02333799)	3	109 (of original target of 300), HIV- and HIV + adults (aged ≥18 years)	6 months bedaquiline (200 mg daily for 2 weeks then 200 mg three times weekly), pretomanid (200 mg daily), linezolid (600 mg twice daily), single arm study	Opened March, 2015, preliminary findings presented at CROI, 2017, accrual closed November, 2017, with opening of NC-007 XeNiX trial; TB Alliance
NExT-5001 (NCT02454205)	2/3	300, HIV– and HIV + adults (aged ≥18 years)	6–9 months bedaquiline, linezolid, levofloxacin, pyrazinamide, and either high-dose isoniazid or ethionamide or terizidone daily (all oral) vs 6–8 months kanamycin, moxifloxacin, pyrazinamide, ethionamide, terizidone daily, and 16–18 months moxifloxacin	Opened October, 2015, results January, 2019; University of Cape Town
MDR-END (NCT02619994)	2	238, HIV- and HIV + adults (aged ≥18 years)	9 or 12 months delamanid, levofloxacin (750 or 1000 mg), linezolid (600 mg daily for 2 months, 300 mg daily thereafter) vs local regimen	Opened January, 2016, results December, 2019; Korea
STREAM Stage 2 (NCT02409290)	3	1155, HIV- and HIV + adults (aged ≥18 years)	9 months moxifloxacin, clofazimine, ethambutol, pyrazinamide daily, with initial 2 months isoniazid, kanamycin, prothionamide daily, or 9 months bedaquiline, clofazimine, ethambutol, levofloxacin, pyrazinamide daily, with initial 2 months isoniazid (high dose), prothionamide daily (all oral), or 6 months bedaquiline, clofazimine, levofloxacin, pyrazinamide daily, with initial 2 months isoniazid (high dose) and kanamycin vs 20–24 month local regimen	Opened April, 2016, results April, 2021; IUATLD, BMRC, USAID, TB Alliance
Janssen C211 (NCT02354014)	2	60, HIV- adults (aged ≥18 years)	Pharmacokinetics, safety, dose-range 6 months bedaquiline (daily for 2 weeks, then 3 times a week) plus OBR, single arm study	Opened May, 2016, results March 2021; India, Philippines, Russia, South Africa; Janssen
ACTG A5343 DELIBERATE (NCT02583048)	2	84, HIV- and HIV + adults (aged ≥18 years)	Pharmacokinetics, QTC 6 months bedaquiline daily plus OBR, or 6 months delamanid daily plus OBR, or 6 months bedaquiline and delamanid daily plus OBR	Opened August, 2016, results 2019; ACTG
endTB (NCT02754765)	3	750, HIV– and HIV + adults (aged ≥18 years)	9 months bedaquiline, linezolid, moxifloxacin, pyrazinamide daily, or 9 months of bedaquiline, linezolid, clofazimine, levofloxacin, pyrazinamide daily, or 9 months of bedaquiline, linezolid, delamanid, levofloxacin, pyrazinamide daily, or 9 months of delamanid, linezolid, clofazimine, levofloxacin, pyrazinamide daily, or 9 months of delamanid, clofazimine, moxifloxacin, pyrazinamide daily vs local regimen	Opened December, 2016, results September, 2020; Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Lesotho, Peru; MSF, Partners in Health
TB-PRACTECAL (NCT02589782)	2/3	630, HIV- and HIV + adults (aged ≥18 years)	6 months bedaquiline, pretomanid, moxifloxacin, linezolid daily, or 6 months bedaquiline, pretomanid, linezolid, clofazimine daily,	Opened January, 2017, results March, 2021; Belarus, South Africa, Uzbekistan; MSF
			or 6 months bedaquiline, pretomanid, linezolid daily (all oral) vs local regimen	Tiberi et al., Lancet In

Traitement de la tuberculose : les approches

- Repositionnement » d'antibiotiques existants
 délais d'approbation + courts
 - compléments possibles dans de nouvelles 1^{res} lignes
- Découvertes de nouvelles cibles
 - approche phénotypique (whole cell screening)
 approche ciblée (structure-guided & fragment-based)
- Potentialisation d'anti-TB existants
 - ciblage de fonctions non-essentielles
 - potentialisation jusqu'à l'inversion de la résistance

De nombreux antituberculeux sont des pro-drogues



Pourquoi l'Ethionamide ?



Effets secondaires :

- 50% des patients (10% ESS)
- le plus souvent réversibles et dose-dépendants
- disparaissant dès 500 mg/j (2/3 de la dose thérapeutique)



<u>L'ETH est aussi efficace que l'INH !</u>

Mécanisme d'action de l'Éthionamide



EthA catalyse la formation d'un adduit entre ETH et le NAD qui inhibe InhA, une enoyl-acyl reductase indispensable à la synthèse des acides mycoliques

Engohang-Ndong et al., Mol Microbiol 2004

Une cible thérapeutique de choix



En inhibant le répresseur transcriptionnel la bio-activation de ETH est libérée démultipliant son potentiel anti-TB

Willand et al., Nature Medicine 2009

Panel A							Panel B		
тв	INH	RIF	ЕМВ	OFL	AMI	ЕТН	EthA	ETH +	
strains	0.1 µg/ml	1 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml	1 µg/ml	5 µg/ml	status	BDM 41906	
	G	roup '	1. Par	า-susc	eptib	le lab	oratory s	train	
H37Rv						2	wt	0.01	
	G	roup 2	2. Ethi	ionam	ide se	ensitiv	e - MDR	strains	
L4376						4	wt	0.1	
LPN30			nd			2	nd	0.1	
L1094						2	wt	0.1	
P591			nd			2	nd	0.1	
L0578						1	wt	0.05	
	G	Group	3. Eth	ionan	nide re	esista	nt - EthA	wt - MDR str	ains
B1166						64	wt		
B1196						32	wt		
B1004						32	wt		
B1304						32	wt		
P379						32	wt		
B1001						32	wt		
B0383						16	wt		
B0391						8	wt		
B0089						8	wt		
LPN4						8	wt		
P395						8	wt		
P359						8	wt		
P351						8	wt		
Group 4. Ethionamide resistant - EthA mutated - MDR strains									
B1150						256	P230Q		
B1602						256	R239G		
B0775						256	∆a110		
B0057						64	∆a110		
L3556						64	Q165P		
1 0728						64	ins c357		

sélection dsensibilité mpact de \square 5 , isolats cliniques M41906 Π H <mark>,</mark> sur la une

Les limites de la 1^{re} génération de hits





Thermal Shift Assay on EthR (ΔTm in °C)



RNA-seq analysis



Expression différentielle des gènes exprimés chez *M. bovis* BCG après 24h d'exposition à BDM41906 (2) et SMARt-420 (3)

Gen	e Name	(1) RPKM control	(2) RPKM 41906	(2)/(1 FC)	(3) RPKM Smart420	(3)/(1) FC)
ethA	BCG_3917c	74	2250	30,41		184	2,49	
ethR	BCG_3918	35	675	19,29		89	2,54	
mmpS5	BCG_0726c	111	263	2,37		107	ns	
	BCG_0108c	23	57	2,48		6186	268,96	
-	BCG_0107c	47	50	ns		4016	85,45	
-	BCG_0269	89	157	1,76		242	2,72	
-	BCG_1777	50	10	ns		126	2,52	
nrdB	BCG_0270	78	125	1,60		188	2,41	
mmpS4	BCG_0490c	127	110	ns		265	2,09	

Un régulon silencieux



ethA2 est l'un des gènes les moins exprimés chez *M. tuberculosis* (3609 sur 3973) même dans une souche *ethA*-mutée

Panel A						Panel B	Panel C		
ТВ	INH	RIF	ЕМВ	OFL	AMI	ETH	EthA status	ETH +	ETH +
strains	0.1 µg/ml	1 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml	1 µg/ml	5 µg/ml		BDM 41906	SMARt 420
	G	roup ′	1. Par	า-รนรด	ceptib	e labo	oratory st	rain	
H37Rv						2	wt	0.01	0.05
	G	roup 2	2 <mark>. Et</mark> hi	ionam	ide se	ensitiv	e - MDR :	strains	
L4376						4	wt	0.1	0.05
LPN30			nd			2	nd	0.1	0.05
L1094						2	wt	0.1	0.05
P591			nd			2	nd	0.1	0.05
L0578						1	wt	0.05	0.25
	G	Foup	3. Eth	ionan	nide re	esista	nt - EthA	wt - MDR str	ains
B1166						64	wt	4	0.05
B1196						32	wt	0.25	0.25
B1004						32	wt	0.25	0.5
B1304						32	wt	1	0.025
P379						32	wt	4	0.05
B1001						32	wt	4	0.05
B0383						16	wt	1	0.5
B0391						8	wt	0.1	0.25
B0089						8	wt	0.25	0.5
LPN4						8	wt	0.5	0.025
P395						8	wt	1	0.025
P359						8	wt	2	0.05
P351						8	wt	2	0.05
Group 4. Ethionamide resistant - EthA mutated - MDR strains									
B1150						256	P230Q	> 64	0.5
B1602						256	R239G	> 64	0.5
B0775						256	∆a110	32	0.25
B0057						64	∆a110	64	0.25
L3556						64	Q165P	64	0.5
L0728						64	ins.c357	8	0.25

sélection dsensibilité mpact de S **ں** isolats cliniques " Rt-420 П Т <mark>,</mark> sur la une

Confirmation sur un modèle de souris infectée par ETH^R-TB



Blondiaux et al., Science 2017

SMARt-420 permet de restaurer la sensibilité à l'ETH

 démasque une voie de bio-activation cryptique chez les mycobactéries résistantes



- stratégie ouvrant la voie à la restauration de l'activité d'autres anti-tuberculeux :
 - INH, PZA, ...
- …voire à d'autres anti-infectieux

Remerciements



CIIL / Institut Pasteur Lille Équipe BRIPT



Alain Baulard Martin Moune Rosangela Frita Nathalie Guillet Xavier Carette **Eve Willery** Camille Locht

Plateforme des biopuces

Ludovic Huot David Hot

Équipe CGIM **Priscille Brodin** Vincent Delorme

Université Lille (1) **Groupe RMN** Université de l ille Xavier Hanoulle Jean-Michel Wieruszeski **Guy Lippens**

INSERM U761 / Université Lille (2)

Nicolas Willand Marion Flipo Matthieu Desroses **Baptiste Villemagne** Céline Crauste Catherine Piveteau **Florence** Leroux Benoît Déprez





CHRU de Lille / Université Lille (2)

Laboratoire de Bactériologie Nadine Lemaître

Guy Delcroix



Université

de Lille

Plateforme d'interaction moléculaire Pierre-Marie Danzé Anne-Sophie Drucbert

UMR8161 Vincent Villeret Frédéric Frénois

CNR MyRMA

Nicolas Veziris

Univ. Pierre et Marie Curie

Vincent Jarlier **Christine Bernard**



Institut de Santé Publique -

Pitié-Salpêtrière / APHP

Bruxelles Vanessa Mathys Pablo Bifani Mehdi Kiass



Vriie Universiteit Brussel

Alexandre Wohlkönig



Université Libre de Bruxelles

René Wintjens



Bioversys AG, Basel

Vincent Trebosc Christian Kemmer

