



Rapport MSF
Octobre 2006

DEVELOPMENT OF NEW DRUGS FOR TB CHEMOTHERAPY
Overview and critical analysis of the current drug pipeline
Martina Casenghi, PhD.

- Synthèse du rapport (en français)
- Traduction des conclusions du rapport



Rapport MSF (Résumé)

Octobre 2006

DEVELOPMENT OF NEW DRUGS FOR TB CHEMOTHERAPY
Overview and critical analysis of the current drug pipeline
Martina Casenghi, PhD.

Pas de nouveaux médicaments contre la tuberculose avant plusieurs années, si des actions décisives et concrètes ne sont pas entreprises dès aujourd'hui.

Le traitement standard contre la tuberculose disponible aujourd'hui est à la fois long et complexe. Il repose sur des médicaments développés il y a plus de 40 ans, et sa durée totale est au minimum de 6 mois. Ces quarante dernières années, rien n'a été entrepris pour l'améliorer.

Cependant, après ces années d'immobilisme, des molécules alternatives sont actuellement en cours de développement, constituant une avancée pour l'amélioration du traitement de la maladie. Certaines compagnies pharmaceutiques se sont à nouveau engagées dans ce type de recherche. Mais une question demeure : les efforts entrepris actuellement seront-ils suffisants pour parvenir à une véritable révolution dans le traitement de la tuberculose, révolution pourtant indispensable pour, à terme, mettre fin au nombre élevé de victimes de la maladie ? Des investissements majeurs sont indispensables pour parvenir à ce que les connaissances scientifiques basiques sur la tuberculose se traduisent par de nouveaux médicaments.

Des projets en cours plus importants

Grâce à des modèles de Recherche et Développement (R&D) alternatifs, les projets en cours, comparés à ces 5 dernières années, comprennent un certain nombre de composés prometteurs. La « TB Alliance », un partenariat majoritairement financé par la Fondation Bill et Melinda Gates, a joué un rôle important en ce domaine, et est aujourd'hui associé à environ la moitié des recherches en cours sur de nouvelles molécules.

De plus, la prise de conscience croissante des insuffisances de la R&D dans le domaine des maladies qui affectent essentiellement les pays en développement ont incité certaines compagnies pharmaceutiques à entreprendre des actions de R&D sur une base « no profit-no loss » (pas de profit, pas de perte) et trois sociétés pharmaceutiques ont également entrepris des actions de R&D sur une base commerciale. Ces premières démarches permettent d'espérer que des médicaments comme la moxifloxacine, un antibiotique déjà existant, permettra de réduire la durée du traitement de la tuberculose, en passant de 6 mois à 4 mois, à l'horizon de 2010.

Cela sera-t-il suffisant ?

Cependant, si ces initiatives sont encourageantes, et ont montré qu'il était possible de réaliser des avancées dans le développement de médicaments contre la tuberculose, les efforts actuels ne sont pas suffisants pour parvenir à des améliorations radicales, notamment pour raccourcir la durée du traitement à quelques semaines, voire quelques jours, seul moyen de contrôler véritablement la maladie.

Tout d'abord, il n'y a pas suffisamment de composés prometteurs dans les recherches en cours, si on les compare avec les autres projets de recherche sur des maladies qui touchent les pays riches, ce qui réduit d'autant les probabilités de découverte de combinaison de traitement entièrement nouvelles.

De plus, la plupart des composés sur lesquels portent les recherches actuelles sont des dérivés de molécules qui existent déjà, ou bien agissent de la même manière que les médicaments utilisés aujourd'hui pour soigner la tuberculose. Même si c'est sans doute la manière la plus rapide de rendre disponible de nouveaux médicaments, cela accroît également le risque de résistance croisées, et, de ce fait, cela peut, à terme, rendre ces médicaments inefficaces.

Enfin, les partenariats comme celui de la TB Alliance sont confrontés à de sérieuses difficultés financières lorsqu'il s'agit de passer de l'étape de la recherche à celle des essais cliniques. Car la majorité des financements de R&D sur les maladies négligées sont financées par des associations philanthropiques, les gouvernements ne contribuant qu'à 16% du financement de ce type de partenariat.

De la recherche fondamentale à la mise au point de médicaments

Malgré ces avancées, un problème important dans ce domaine concerne le fait que les connaissances sur la bactérie qui cause la maladie ne se traduisent pas dans des objectifs de recherche ciblés pour sélectionner de nouveaux composés.

Pour les maladies comme le cancer ou les maladies cardiaques qui touchent les pays riches, les compagnies pharmaceutiques entreprennent des travaux de recherche fondamentale sur des molécules qui, à terme, peuvent conduire à des parts de marché rentables. Mais ce n'est pas le cas pour la tuberculose, où les compagnies pharmaceutiques sont peu disposées à prendre des risques et ne s'engagent que sur des projets que lorsqu'un composé prometteur a déjà été identifié.

Il est indispensable de financer des projets de recherche ciblés, pour, à terme, permettre le développement de nouveaux médicaments. Ces financements doivent provenir du secteur public. Sans cet investissement, les modèles de partenariat existants et les efforts de l'industrie ne peuvent permettre de déboucher sur les découvertes capitales attendues et que soit développé, à terme, un traitement contre la tuberculose d'une durée de quelques semaines ou même quelques jours.



DEVELOPMENT OF NEW DRUGS FOR TB CHEMOTHERAPY Overview and critical analysis of the current drug pipeline

Martina Casenghi, PhD.
MSF – Oct. 2006

Traduction des conclusions du rapport

À l'heure actuelle, le portefeuille de médicaments contre la tuberculose est le plus important depuis 40 ans. Cela est dû principalement aux travaux menés par la « Global Alliance for TB Drug Development » qui est associée à près de la moitié des molécules (ou projets visant à identifier des molécules candidates) en cours de développement. La prise de conscience croissante des insuffisances de la recherche dans le domaine des maladies négligées ces dernières années a également incité des sociétés pharmaceutiques multinationales (dont Novartis, AstraZeneca et GlaxoSmithKline) à investir dans le développement d'antituberculeux sur une base « no profit/no loss ». Certaines sociétés pharmaceutiques se sont lancées dans la recherche et le développement de médicaments contre la tuberculose sur une base commerciale et non sans succès : trois des six candidats médicaments actuellement en phase d'essai clinique ont été développés lucrativement par des sociétés telles que Lupin (Inde), Otsuka Pharmaceuticals (Japon) et Johnson & Johnson.

À mesure que de nouveaux modèles de développement pharmacologique sont établis, des avancées considérables sont également réalisées dans le domaine de la recherche fondamentale. L'utilisation de nouveaux outils moléculaires et génétiques dans la recherche sur le bacille de la tuberculose (mutagenèse ciblée, analyse matricielle des banques de mutants, techniques d'inactivation conditionnelle de gènes, etc.) ont conduit à une connaissance et une compréhension meilleures de la biologie et de la physiologie de *M. tuberculosis*. Ces évolutions rapides ont été possibles grâce à des programmes de soutien à la recherche sur *M. tuberculosis* lancés par de grands organes de financement (NIH/NIAID, Wellcome Trust, UE) dans les années 80. Néanmoins, comme en témoigne la communauté scientifique, la situation évolue et des inquiétudes naissent quant au maintien du niveau de financement actuel.

Des besoins toujours aussi urgents

En dépit des évolutions positives de ces dernières années, certains problèmes ne sont toujours pas résolus, et il existe encore des obstacles importants à la mise en œuvre d'une modélisation moléculaire rationnelle et à une percée rapide en matière de recherche et de développement d'antituberculeux.

Une première question importante est de savoir s'il existe suffisamment de molécules prometteuses pour le développement d'un protocole thérapeutique complet contre la tuberculose. Malgré des taux d'attrition différents, le nombre de molécules candidates demeure faible par rapport à la panoplie disponible pour le traitement des maladies affectant principalement les pays riches. Cela s'explique par le nombre limité de sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques menant des recherches sur la tuberculose (cf. Figure 3). L'objectif de la TB Alliance et de ses partenaires est la mise sur le marché d'un traitement efficace et rapide d'ici 2010 et d'un régime associant plusieurs médicaments innovants d'ici 2015¹. Nul ne peut dire aujourd'hui si le portefeuille actuel permettra d'atteindre cet objectif.

¹ Le rapport annuel 2004-2005 de la TB Alliance est disponible à l'adresse suivante : http://www.tballiance.org/downloads/2005%20annual%2008_6b.pdf

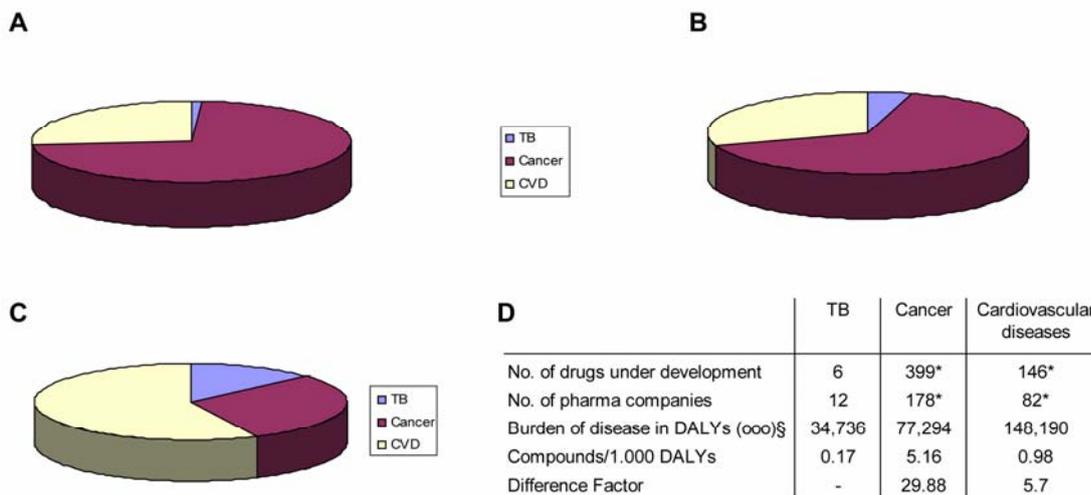


Figure 3. Comparison of drug pipelines for TB and for “more profitable” diseases.

Graphs represent the number of drugs in clinical stage of development (A) and number of pharmaceutical and biotech companies involved in drugs development projects (B) for Tuberculosis, Cancer and Cardiovascular diseases. Source: Pharmaceutical Research and manufacturers of America (PhRMA) Survey (<http://www.phrma.org/>). (C) Comparison of worldwide burden of disease in DALY (Disability Adjusted Life Years) for Tuberculosis, cancer and cardiovascular diseases. Source: WHO, World Health Report 2004 (http://www.who.int/whr/2004/en/09_annexes_en.pdf). (E) Table summarizing the data plotted in the graphs.*Source: PhRMA; §Source: WHO

Une autre question importante concerne les caractéristiques des molécules candidates en cours de développement. Le tableau 4 classe les candidats médicaments en fonction de leur stade de développement et de leur mécanisme d'action (pour plus de détails sur les molécules, reportez-vous également au tableau 3).

Il est évident que de nombreux candidats médicaments sont des dérivés de molécules existantes ou ciblent le même processus cellulaire que des médicaments utilisés actuellement. Bien que les analogues et les dérivés soient nettement plus rapides à développer, les agents identifiés par cette méthode peuvent poser des problèmes de résistance croisée, comme c'est le cas des rifamycines et des quinolones de nouvelle génération (Ginsburg et al., 2003a; Moghazeh et al., 1996).

Des méthodes originales et un éventail de cibles microbiennes innovantes s'avèrent indispensables. Un exemple de nouvelle molécule prometteuse est la diarylquinoline TMC-207 (actuellement en phase IIa des essais cliniques) dont le mode d'action entièrement nouveau consiste à inhiber l'ATP-synthase, ce qui aboutit à sa destruction et à un déséquilibre du pH. Les résultats préliminaires d'études chez l'animal indiquent qu'elle peut réduire le traitement antituberculeux à deux mois (Andries et al., 2005).

Par ailleurs, l'analyse critique du portefeuille de médicaments met en évidence des lacunes au niveau de l'application de méthodes rationnelles en matière de découverte et de développement d'antituberculeux. Même les candidats médicaments les plus prometteurs actuellement en phase clinique ont été identifiés par hasard lors de criblages qui n'étaient pas initialement conçus pour

décélérer une activité anti-mycobactérienne. De plus, ces molécules ont été sélectionnées pour leur capacité à éliminer des bactéries à croissance active (Andries et al., 2005; Stover et al., 2000). Les spécialistes de la tuberculose s'accordent sur le fait que pour révolutionner véritablement le schéma thérapeutique de la tuberculose et réduire considérablement la durée de traitement, il est urgent d'identifier les molécules actives sur des cibles essentielles à la persistance mycobactérienne. Il apparaît de plus en plus que différentes sous-populations de bactéries ayant un métabolisme et un rythme de croissance variables peuvent co-exister chez un patient présentant une infection active. Des médicaments innovants et plus efficaces doivent être conçus de manière rationnelle pour interférer avec les stratégies métaboliques et physiologiques utilisées par la bactérie pour résister aux défenses immunitaires de l'hôte, s'adapter à l'organisme de ce dernier et survivre. Une piste intéressante est la recherche d'inhibiteurs de l'isocitrate lyase, une enzyme dont le rôle dans la latence a été démontré. Les molécules capables de neutraliser cette enzyme permettraient ainsi de supprimer les bactéries persistantes. La plupart des molécules du portefeuille, en revanche, agissent principalement sur les bactéries à croissance active et ont donc un pouvoir bactéricide mais non stérilisant.

Par conséquent, bien que les médicaments qui composent actuellement le portefeuille puissent réduire le traitement à deux ou trois mois, il est peu probable qu'ils entraînent une amélioration spectaculaire et une réduction de la durée du traitement à quelques semaines, voire quelques jours.

Table 4. Adapted from STOP TB Working Group on New drugs. Compounds have been categorized by the author considering their novelty in structure and mechanism of action

Discovery		Preclinical	Clinical Testing
Carboxylates TB Alliance, Wellesley College	Nitrofuranylamides NIAID, University of Tennessee	Diamine SQ-109 Sequella Inc.	Diarylquinoline TMC207 Johnson & Johnson
Cell Wall Inhibitors Colorado State University, NIAID	Nitroimidazole Analogs NIAID, NITD TB Alliance, University of Auckland	Dipiperidines (SQ609) Sequella Inc.	Gatifloxacin OFLOTUB Consortium, Lupin NIAID TBRU Tuberculosis Research Centre, WHO TDR
Dihydroipoamide Acyltransferase Inhibitors Cornell University, NIAID	Focused Screening GlaxoSmithKline, TB Alliance	Nitroimidazo-oxazole Back-up Otsuka	Moxifloxacin Bayer Pharm., CDC TBTC, Johns Hopkins University, NIAID TBRU, TB Alliance
InhA Inhibitors GlaxoSmithKline TB Alliance	Picolinamide Imidazoles NIAID, TAAF	ATP Synthase Inhibitor FAS20013 FASgen Inc.	Nitroimidazole PA-824 Chiron Corporation, TB Alliance
Isocitrate Lyase Inhibitors (ICL) GlaxoSmithKline, TB Alliance	Pleuromutilins GlaxoSmithKline, TB Alliance	Translocase I Inhibitors Sequella Inc., Sankyo	Nitroimidazo oxazole OPC-67683 Otsuka
Macrolides TB Alliance, University of Illinois at Chicago	Quinolones KRICT/ Yonsei University, NIAID, TAAF, TB Alliance	Non-Fluorinated Quinolones TaiGen	Pyrrrole LL-3858 Lupin Limited
Methyltransferase Inhibitors Anacor Pharmaceuticals	Screening and Target Identification AstraZeneca		
Natural Products Exploration BIOTEC, California State University, ITR NIAID, TAAF, University of Auckland	Thiolactomycin Analogs NIAID, NIH		

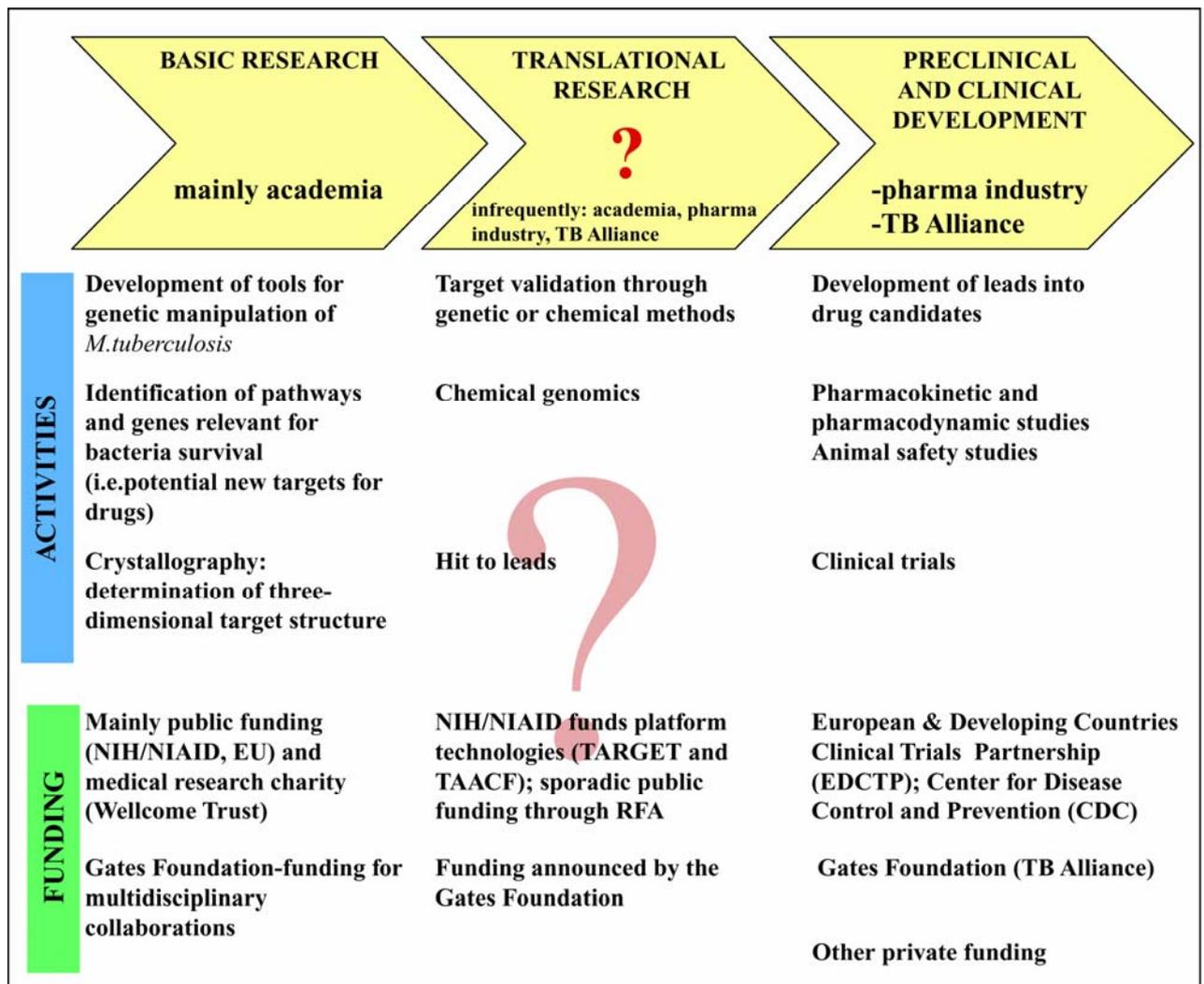
 Novel compound new mechanism of action	 Novel compound old mechanism of action
 Novel compound unknown mechanism of action	 Analogs and derivatives of existing compound
 Screening	 No info available

La mise en œuvre d'une modélisation moléculaire rationnelle est entravée par l'insuffisance de la recherche translationnelle qui entraîne une pénurie de cibles validées. L'insuffisance de la recherche translationnelle, qui est due à la fois à l'absence de résolution de certaines questions scientifiques et

au manque de financement, crée un vide considérable dans le processus de découverte de médicaments (cf. Figure 4).

La Bill and Melinda Gates Foundation participe activement aux efforts pour combler ces lacunes. Dans le cadre de l'initiative Grand Challenges in Global Health ², la Fondation Gates finance des recherches sur les voies moléculaires de la persistance mycobactérienne tuberculeuse dans le but d'identifier de nouvelles cibles. La Fondation Gates a récemment annoncé une nouvelle initiative spécifiquement conçue pour accélérer le processus de découverte de médicaments antituberculeux³

Tout en appréciant ses contributions à leur juste valeur, il convient de se demander si l'effort unilatéral de la Fondation Gates sera suffisant pour relever au plus vite un défi scientifique de cette importance et de cette ampleur. **Une intervention nettement plus grande des pouvoirs publics s'avère nécessaire.**



² <http://www.gcgh.org/subcontent.aspx?SecID=403>

³ <http://www.gatesfoundation.org/GlobalHealth/Grantseekers/RFP/default.htm>

Finies les solutions de facilité ! Il est temps d'innover.

Le partenariat pour le développement de produits (PDP) a fortement contribué à stimuler les activités de R & D dans le domaine des maladies négligées, dont la tuberculose (Moran et al., 2005). L'essentiel a consisté à tester et reformuler des médicaments utilisés pour d'autres indications, et à soumettre aux essais pré-cliniques et cliniques les candidats médicaments existants qui menaçaient d'être jetés aux oubliettes faute de promoteur.

L'urgence étant l'amélioration des traitements, l'adoption d'un portefeuille orienté développement a probablement été une stratégie judicieuse à court terme. Reste à savoir si cette stratégie sera fructueuse à long terme. Or, la principale inquiétude est que nous sommes à cours de solution facile. De véritables innovations nécessiteront un renforcement du processus de découverte précoce afin d'identifier de nouvelles molécules et cibles. S'il ne s'inscrit pas dans le cadre d'une recherche translationnelle dynamique orientée découverte, elle-même largement dépendante des fonds publics, le PDP est voué à l'échec à long terme. Bien que certains groupes pharmaceutiques renouvellent leur engagement dans le développement d'antituberculeux, ils sont encore peu disposés à prendre des risques et à investir financièrement pour que l'on puisse espérer résoudre le problème.

Autre matière de débat : le manque de méthodologies rationnelles dans le processus de découverte de composés chimiques en cours de développement. Les heureux hasards ne suffiront pas à vaincre la tuberculose. Dans le secteur pharmaceutique, qui répond à la logique de marché, les progrès réalisés en génomique, criblage haut débit et cristallographie aux rayons X facilitent la compréhension des organismes infectieux et améliorent le savoir-faire en matière de modélisation moléculaire. Ces technologies doivent être appliquées de toute urgence et plus systématiquement aux maladies négligées pour que le portefeuille de découverte et de développement de médicaments demeure réellement prometteur.

La réticence des sociétés pharmaceutiques à investir dans les premiers stades de la recherche sur les maladies négligées fait obstacle au besoin urgent de transposer les connaissances scientifiques fondamentales en cibles innovantes et méthodologies originales afin de découvrir des traitements plus efficaces. Il est donc nécessaire de repenser les rôles traditionnellement attribués aux chercheurs universitaires et aux entreprises pharmaceutiques dans la découverte et le développement pharmacologiques, lorsqu'il s'agit de médicaments contre des pathologies telles que la tuberculose, qui ne présentent aucun intérêt commercial pour les multinationales de ce secteur. Sans véritable engagement des pouvoirs publics dans la recherche translationnelle et la mise en œuvre d'une modélisation moléculaire rationnelle, aucun progrès rapide ne sera possible.
