

Personne à contacter : Jess Wiggs, jessica.wiggs@tballiance.org, +1 240 425 7117

TB Alliance lance un essai clinique de phase 2 dans cinq pays pour évaluer un médicament de nouvelle génération contre la tuberculose

Les premiers résultats présentés à la Conférence mondiale de l'Union sur la santé respiratoire laissent entrevoir la promesse d'une nouvelle molécule pour lutter contre la tuberculose, qui sera testée dans le cadre d'un essai de phase 2.

Le premier participant a été traité dans le cadre de cette étude partiellement en double aveugle visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de ce qui pourrait devenir un « schéma thérapeutique universel » de traitement de la tuberculose.

PARIS (16 novembre 2023) — TB Alliance a lancé un nouvel essai clinique Pan-Phase 2 intégrant des éléments de la phase 2 a, b et c, identifié comme NC-009, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une combinaison d'une nouvelle molécule expérimentale, TBAJ-876, avec le prétomanide et le linézolide, qui faisait partie du schéma thérapeutique BPaL de TB Alliance. Ce nouveau schéma pourrait raccourcir et améliorer le traitement des souches sensibles ou résistantes aux médicaments la tuberculose, l'une des maladies infectieuses les plus mortelles au monde. Les résultats des études précliniques et de phase 1 présentés lors de la conférence de l'Union ont montré que comparée à la bédaquiline (un médicament antituberculeux de la même classe), cette nouvelle molécule éliminait plus rapidement les bactéries de la tuberculose et présentait un profil potentiellement plus sûr.

« Un médicament “universel” contre la tuberculose doit être très efficace, mais avoir peu d'effets indésirables ; les premiers résultats de l'essai de phase 1 montrent que le TBAJ-876 pourrait être un candidat intéressant », déclare le Dr Mel Spigelman, président-directeur général de TB Alliance. « Si nous parvenons à mettre au point un schéma thérapeutique à la fois efficace et sûr et composé de nouvelles molécules présentant une résistance préexistante minimale, la distinction entre souches sensibles et souches résistantes aux médicaments de la tuberculose pourrait disparaître, ce qui permettrait de traiter pratiquement tous les patients atteints de tuberculose active avec le même schéma thérapeutique ».

Le nouvel essai, NC-009, permettra de tester différentes doses de TBAJ-876 en association avec le prétomanide et le linézolide en les comparant au traitement standard actuel des souches sensibles aux médicaments de la tuberculose, à savoir l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol (HRZE). Un autre volet de l'étude testera également le prétomanide et le linézolide en association avec la bédaquiline (BPaL), un traitement recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé pour le traitement de certaines souches pharmacorésistantes, en le comparant au traitement de souches sensibles aux médicaments de la tuberculose. L'étude cherche à recruter 300 participants atteints de tuberculose sensible aux médicaments, qui seront répartis sur 21 sites d'essais cliniques dans cinq pays : Afrique du Sud, Géorgie, Ouganda, Philippines et Tanzanie.

« Pour lutter avec l'efficacité voulue contre la pandémie de tuberculose, quelles que soient les souches, nous devons sans cesse innover », déclare la Dr Francesca Conrادية, chercheuse principale de l'essai

clinique NC-009 en Afrique du Sud. « Les récentes innovations en matière de traitement de la tuberculose pharmacorésistante ont été très importantes, mais nous devons continuer à mettre au point des traitements de la tuberculose plus courts, plus simples et plus tolérables pour les patients, y compris pour les souches sensibles aux médicaments, pour lesquelles aucun nouveau médicament n'a été approuvé depuis plus de 50 ans. »

Nouvelle molécule expérimentale

Le TBAJ-876 est une diarylquinoline, une catégorie d'antibiotiques qui cible un enzyme clé de la bactérie de la tuberculose impliqué dans la production d'énergie. La bédaquiline, un médicament contre la tuberculose approuvé pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante par la *Food and Drug Administration* des États-Unis en 2012, appartient à la même classe des diarylquinoléines. Présentées lors de la conférence de l'Union à Paris, les données montrent que la nouvelle molécule expérimentale est susceptible de devenir une composante importante des futurs schémas thérapeutiques antituberculeux :

- Dans des études *in vitro*, la TBAJ-876 a démontré une activité antimycobactérienne environ 10 fois supérieure à celle de la bédaquiline.
- Dans des modèles de souris utilisés pour des essais de lutte antituberculeuse, la TBAJ-876, associée au prétomanide et au linézolide, a permis de guérir les infections avec des durées de traitement plus courtes que les schémas thérapeutiques HRZE et BPaL.
- La TBAJ-876 démontre également une plus grande activité contre les souches de tuberculose résistantes à la bédaquiline (mutants *Rv0678*), ce qui suggère qu'elle sera également plus efficace dans le traitement de ces souches émergentes.
- Dans les études précliniques, la TBAJ-876 s'est révélée potentiellement plus sûre que la bédaquiline, avec notamment un faible risque d'allongement de l'intervalle QT.
- Dans les études de phase 1 impliquant 165 sujets sains, peu d'effets indésirables ont été observés et lorsqu'ils apparaissent, ils sont généralement légers.

À propos de la tuberculose

La tuberculose est une infection difficile à guérir, qui impose aux patients une combinaison de médicaments pendant au moins quatre à six mois. Même après la disparition des symptômes, les patients doivent continuer à prendre des médicaments afin d'éradiquer toute trace de la maladie. L'ampleur et l'intensité de la tuberculose dans le monde sont en grande partie alimentées par des médicaments antituberculeux obsolètes et inadéquats. Il est urgent de mettre au point de nouveaux schémas thérapeutiques pour maîtriser la pandémie de tuberculose.

À propos du schéma thérapeutique BPaL

Le schéma thérapeutique BPaL, qui associe les antibiotiques bédaquiline (B), prétomanide (Pa) et linézolide (L), a été étudié cliniquement pour la première fois par TB Alliance. Le prétomanide, qui fait partie du schéma thérapeutique BPaL, a reçu sa première autorisation des instances réglementaires en août 2019 pour une utilisation contre les souches de tuberculose hautement résistantes aux médicaments. Auparavant, moins de deux tiers des patients atteints de tuberculose pharmacorésistante



dans le monde avaient été traités avec succès. Les options thérapeutiques étaient limitées, coûteuses, toxiques et longues — les patients devaient prendre plus de 20 comprimés par jour pendant 9 à 20 mois.

À propos de l'Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux (TB Alliance)

TB Alliance est une organisation à but non lucratif qui se consacre à la recherche de traitements médicamenteux plus rapides et plus abordables pour lutter contre la tuberculose. Grâce aux innovations scientifiques et à des partenaires du monde entier, nous visons à garantir un accès équitable à des remèdes plus rapides et plus efficaces contre la tuberculose, afin de faire progresser la santé et la prospérité dans le monde. TB Alliance fonctionne avec le soutien du ministère australien des Affaires étrangères et du Commerce, de la fondation Bill & Melinda Gates, du Foreign, Commonwealth and Development Office (Royaume-Uni), de la Cystic Fibrosis Foundation, du ministère fédéral allemand de l'Éducation et de la Recherche par l'intermédiaire de la KfW, du Global Disease Eradication Fund (Corée du Sud), du Global Health Innovative Technology Fund, de l'Irish Aid, de la Korea International Cooperation Agency, du National Institute of Allergy and Infectious Diseases, du ministère sud-coréen des Affaires étrangères, d'Unitaid et de l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID). Pour de plus » amples informations, veuillez consulter le site à l'adresse : www.tballiance.org.