

7 Enrichir le pipeline de recherche de médicaments avec un composé « irrésistible »

Projet de l'Année 2019 de MMV : découverte d'un nouveau composé, INE963

Le Projet de l'Année 2019 de MMV a été attribué à une équipe de recherche dirigée par le Dr. Thierry Diagona de l'Institut Novartis pour les Maladies Tropicales (NITD) et le Dr. Brice Campo, Directeur principal, Recherche de médicaments chez MMV, pour leur nouveau candidat médicament préclinique prometteur et « irrésistible », INE963. Le composé est « irrésistible » dans le sens qu'il n'a pas été possible de générer de résistances contre lui en laboratoire.

La baisse de l'activité de l'artésunate et l'émergence de nouvelles résistances à ses médicaments partenaires dans les CTAs, tels que la pipéraquine, ont entraîné des échecs thérapeutiques par les CTAs en Asie du Sud-Est.¹ Il est donc urgent de trouver de nouveaux médicaments dotés de nouveaux mécanismes d'action et d'une faible capacité à générer des résistances, faute de quoi leur durée de vie sur le terrain serait limitée. L'expérience avec les CTAs indique que souvent la dernière dose du traitement de trois jours n'est pas prise, ce qui fait courir deux types de risque. Le premier risque évident est pour le patient qui ne reçoit pas le traitement complet, mais il existe aussi un risque plus sournois de développer une résistance au traitement chez les parasites.

MMV collabore avec Novartis depuis 15 ans par l'intermédiaire du NITD, récemment transféré de Singapour à San Francisco. INE963, validé en tant que candidat préclinique par le Comité consultatif d'expert scientifiques² de MMV en 2019, est le troisième candidat clinique issu de l'équipe du NITD. C'est une molécule très intéressante dotée de plusieurs propriétés extrêmement utiles qui pourraient en faire une arme puissante pour lutter contre l'émergence de résistances pour la nouvelle génération d'associations thérapeutiques avec un nombre réduit de doses.

1 OMS, Questions-réponses sur la résistance à l'artémisinine, mai 2019 : https://www.who.int/malaria/media/artemisinin_resistance_qa/en/.

2 Le comité consultatif d'experts scientifiques est un groupe d'experts indépendants qui participent à l'identification des meilleurs projets dignes d'être inclus dans le portefeuille de MMV, et qui continuent de suivre leur évolution lors de l'analyse annuelle de tous les projets.

“
Le composé est « irrésistible » dans le sens qu'il n'a pas été possible de générer de résistances contre lui en laboratoire.”

L'équipe de recherche sur INE963 de Novartis



Armand Guigemde
Principal Scientist,
Lead Discovery



Jay Prakash Jain
Senior Principal
Scientist, PK Sciences



Upendra Kulkarni
Fellow, Chemical
Pharmaceutical Profiling



**Suresh
Lakshminarayana**
Senior Principal
Scientist, Pharmacology



Thomas Nussbaumer
Principal Fellow,
Technical R&D



Megan Osborn
Clinical Sciences
Expert



Dr Thierry Diagana
Head, Novartis Institute for Tropical Disease (NITD)



Dr Brice Campo
Senior Director, Drug Discovery, MMV

Le Dr Diagana et le Dr Campo qui ont travaillé sur la découverte de INE963 nous en disent plus.

Pouvez-vous nous parler de la découverte de INE963 ?

TD INE963 a été découvert lors du criblage phénotypique d'un grand nombre de composés pour lutter contre le parasite dans des globules rouges humains, sans hypothèses préalables concernant la cible moléculaire. Nous avons ensuite filtré les composés qui répondaient à ces critères, appelés «hits», pour sélectionner des composés capables d'éliminer efficacement les parasites du sang avec un délai d'action court. Plusieurs nouveaux échafaudages moléculaires³ ont émergé des 1,5 million de composés que nous avons criblés, et après une optimisation considérable d'un de ces échafaudages en utilisant la chimie médicinale, nous sommes arrivés au INE963 comme candidat de choix.

Quelles sont les principales caractéristiques de INE963 qui en font un candidat antipaludique prometteur ?

TD INE963 tue et élimine rapidement les parasites, et il persiste ensuite dans le sang pendant longtemps – des caractéristiques essentielles pour un traitement curatif en dose unique. Le composé n'inhibe pas de façon significative le cytochrome P450s,⁴ ce qui signifie que le risque d'interaction médicamenteuse entre INE963 et un médicament partenaire dans une association thérapeutique potentielle est faible. La biodisponibilité⁵ orale de INE963 ainsi que ses propriétés physiques et chimiques sont bonnes, ce qui est important pour minimiser la quantité de la dose de traitement, le coût et les risques liés à la formulation d'un nouveau médicament adapté aux jeunes enfants.

BC Il est important de noter que le composé maintient son efficacité lors des tests avec des parasites résistants créés en laboratoire, ainsi qu'avec des parasites de résistance connue isolés dans différentes régions d'endémie palustre dans le monde. Par ailleurs, nous n'avons pas pu générer de résistances *de novo*⁶ *in vitro* en laboratoire à ce jour. Bien que ceci ne signifie pas que l'émergence de résistances n'arrivera jamais, ce nouveau composé avec un nouveau mécanisme d'action et une faible capacité à générer des résistances est très prometteur. Les prochaines étapes pour INE963 seront de terminer les études de fabrication, de toxicologie et de sécurité conformes aux BPL⁷ avant de passer aux études de Phase I chez l'homme.

Quel a été l'impact du travail d'équipe sur le succès du projet ?

TD La collaboration entre Novartis et MMV a démarré en 2006 avec d'autres partenaires,⁸ mais ce projet avec NITD⁹ a été initié en 2017/2018 après le déménagement de ce dernier de Singapour en Californie, aux États-Unis. Grâce à l'engagement de membres essentiels de l'équipe de Singapour, nous avons recréé à Emeryville une équipe et des infrastructures pratiquement à partir de zéro.

Nous sommes fiers qu'une collaboration ciblée et une optimisation rapide de la série de composés, sous la direction de Chris Sarko, Directeur de la chimie médicinale, aient produit un candidat d'une telle qualité en 2019.

Avec une maladie telle que le paludisme, son fardeau mondial élevé et la menace d'émergence de résistances, nous devons nous appuyer sur les dernières innovations et sur les nouvelles approches. En mettant en contact des collaborateurs issus de son vaste réseau, MMV utilise avantageusement tous les aspects de l'innovation dans le domaine du paludisme et renseigne ainsi de nouvelles approches pour la découverte et le développement de médicaments de nouvelle génération. Par ailleurs, nous avons eu la chance de bénéficier de l'aide directe de Sir Simon Campbell du Comité consultatif d'experts scientifiques. Les connaissances et l'expérience de MMV sur le paludisme, associées à notre expertise dans le développement de médicaments, nous ont permis de forger un partenariat solide et productif.

BC MMV collabore depuis longtemps avec Novartis et le lien entre nous est extrêmement fort. Les précurseurs précédents de la même série chimique que INE963 n'avaient pas été retenus à cause des résultats décevants des études *in vitro* et des études de toxicité préclinique. Notre équipe a tiré les leçons de ces expériences pour identifier un nouveau composé mieux toléré et éligible pour passer au stade préclinique. Comme Thierry disait plus haut, après le lancement de ce projet, NITD a déménagé sa base opérationnelle de Singapour à la Californie, ce qui aurait facilement pu ralentir, voire même arrêter le processus de recherche. Mais la nouvelle équipe a été rapidement formée, et nous avons travaillé dur pour maintenir un niveau de collaboration et de productivité élevé pendant la période de transition, et pour mener le projet à son terme. Le résultat ainsi obtenu a été vraiment impressionnant.

Quelle a été votre réaction quand vous avez reçu le prix du Projet de l'Année de MMV ?

TD Nous étions très fiers d'avoir remporté le Projet de l'Année de MMV, parce que cela traduit l'importance du potentiel de cette nouvelle molécule. C'était aussi particulièrement satisfaisant de recevoir le prix au moment du 10^{ème} anniversaire de la collaboration entre Novartis et MMV, qui a démarré avec la découverte du cipargamin en 2009, et pour lequel nous avons reçu le prix du Projet de l'Année 2009 de MMV!

BC Cela fait 8 ans que j'ai rejoint cette équipe en tant que Directeur de projet de MMV. Notre équipe est jeune et passionnée, et je suis heureux d'avoir pu apporter un composé de grande qualité. MMV et Novartis continueront d'apprendre l'un de l'autre, et nous espérons que de nombreuses autres molécules sortiront de cette collaboration.



Michael Robinson
Associate Director, Project Management



Florencia Segal
Executive Director, Translational Medicine



Judith Straimer
Principal Scientist, Disease Biology



Benjamin Taft
Senior Principal Scientist,



Christopher Thompson
Director, Preclinical Safety



Dean Witty
Senior Global Program Manager, Regulatory Affairs

3 L'échafaudage moléculaire est la structure centrale d'un composé ou d'une série.
4 De nombreuses interactions médicamenteuses sont dues à des modifications de l'enzyme cytochrome P450 provoquées par l'administration concomitante de plusieurs médicaments.
5 Proportion d'un médicament qui, une fois introduit dans l'organisme, passe dans la circulation générale et peut donc exercer un effet pharmacologique.
6 Les parasites sont testés en laboratoire avec des doses sous-optimales du composé pendant une longue période pour voir si des résistances apparaissent.
7 Réalisées conformément aux directives internationales des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et des bonnes pratiques de fabrication (BPF).
8 Biomedical Primate Research Centre, Singapore Economic Development Board, Institut Tropical et de Santé Publique Suisse (Swiss TPH), The Genomics Institute of the Novartis Research Foundation et Wellcome Trust.
9 NITD: Institut Novartis pour les Maladies Tropicales, Emeryville, Californie, États-Unis.