

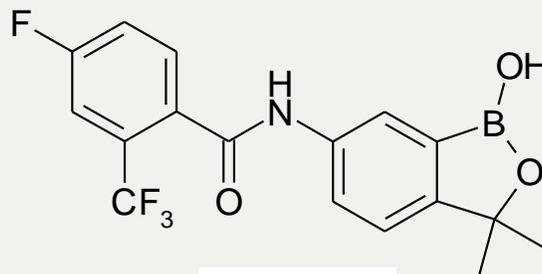
Découverte, développement pré-clinique et
clinique de SCYX-7158: traitement oral en
dose unique contre la Trypanosomiase
Humaine Africaine à *T.b gambiense*

Rob Don, Antoine Tarral, Wilfried Mutombo, Sophie Delhomme
CIPIP, Décembre 2016, Kinshasa



HISTORIQUE

- En 2006 : début de la collaboration **DNDi – SCYNEXIS**.
 - But: développer de nouveaux candidats médicaments pour le traitement de la THA au stade II
 - Intérêt porté sur les **BENZOXYBOROLES** développés par **Anacor Pharmaceuticals** en collaboration avec **l'Université de Californie (UCSF)**
 - Les Benzoxaboroles ont démontré l'activité in vitro contre **T. Brucei**
 - Une série d'analogues benzoxaborole-6-carboxamides a ainsi été préparée et évaluée
- En 2009 : SCYX-7158 est sélectionné pour des études approfondies (**développement pré clinique**)

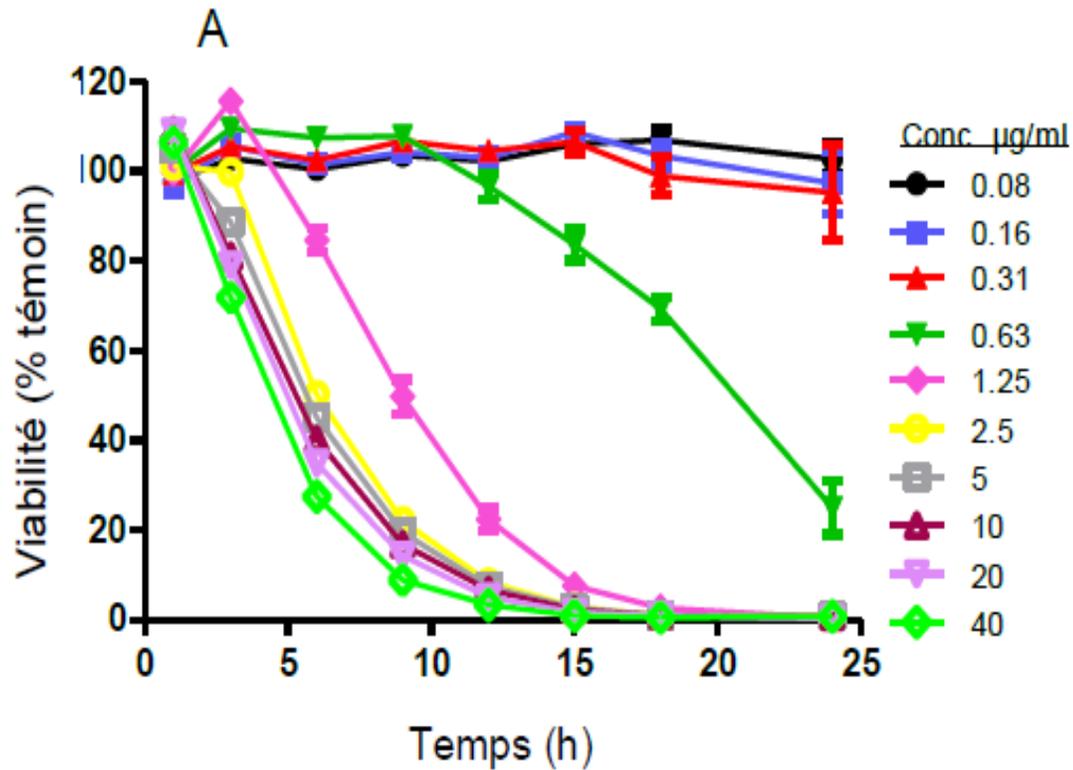


SCYX-7158

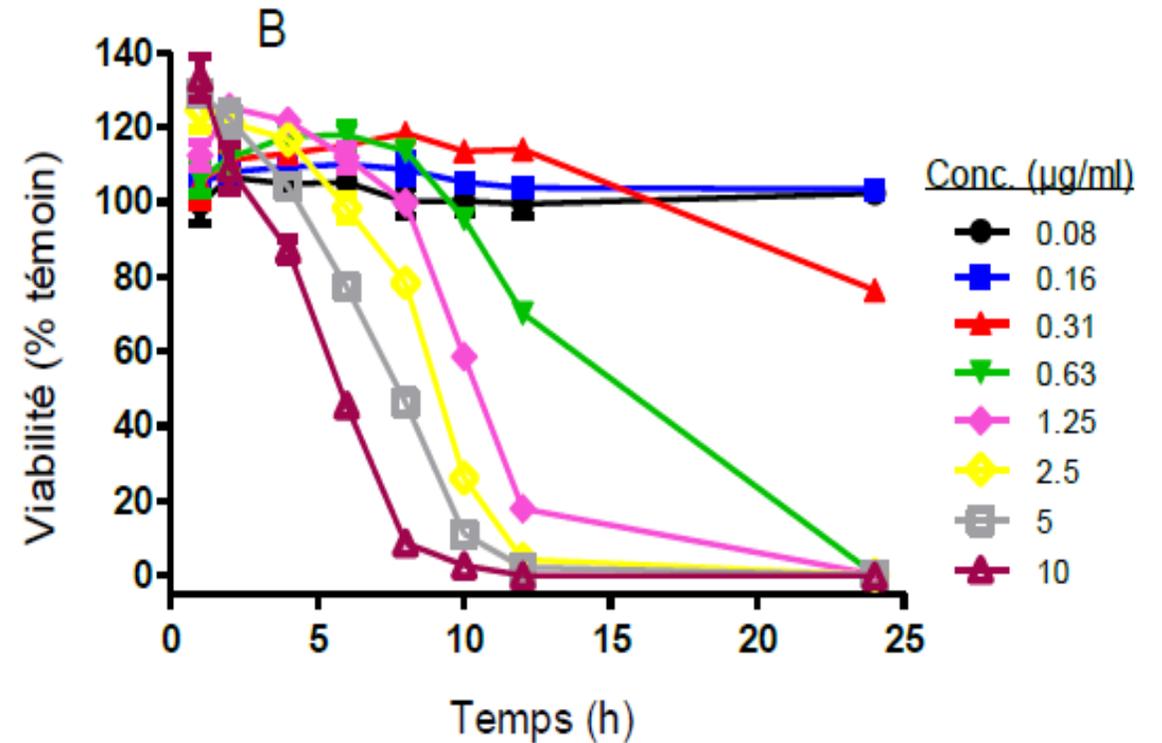
Efficacité in vitro du SCYX-7158

Souche du parasite	CI ₅₀ (µg/ml)*	Commentaires
<i>T.b. brucei</i> SBRI 427	0,292	Souche sauvage utilisée pour le dépistage de routine
<i>T.b. rhodesiense</i> STIB 900	0,294	Isolée chez un patient en Tanzanie en 1982
<i>T.b. gambiense</i> 108R	0,165	Isolée chez un patient en RDC en 2005 ayant rechuté 8 mois après un traitement par mélarsozol
<i>T.b. gambiense</i> 40R	0,363	Isolée chez un patient en RDC en 2005 ayant rechuté 6 mois après un traitement par mélarsozol.
<i>T.b. gambiense</i> ITMAP 141267	0,092	Isolée chez un patient en RDC en 1960
<i>T.b. gambiense</i> DRANI	0,129	Isolée chez un patient en Uganda en 1995
<i>T.b. gambiense</i> DAL 1402	0,065	Isolée chez un patient en Côte d'Ivoire en 1990
Fibroblaste murin L929	> 50	

SCYX-7158 - Time to kill



A : 24 heures d'exposition



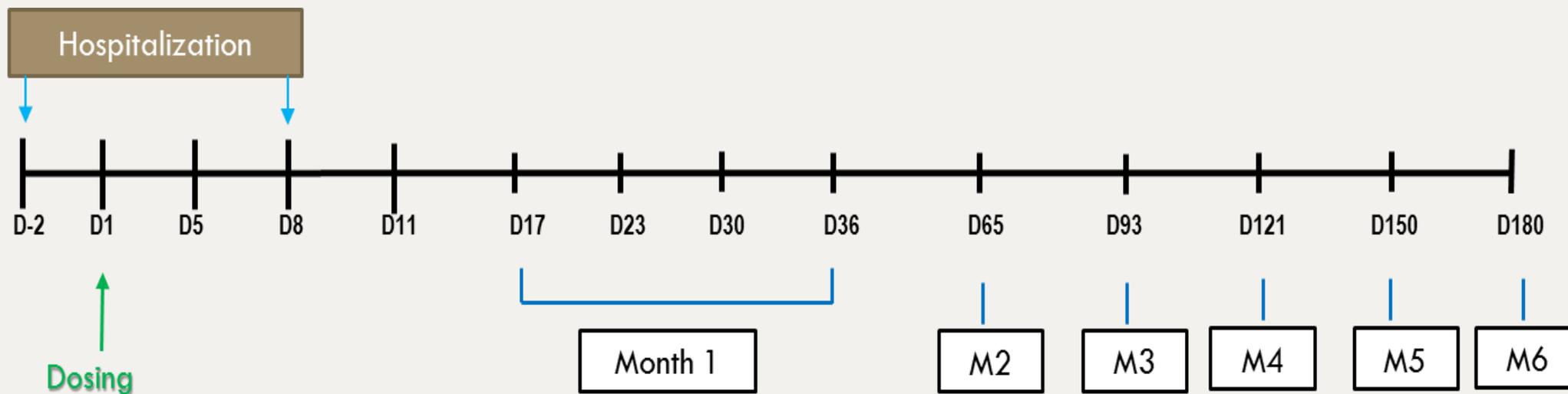
B : 10-12 heures d'exposition

SCYX-7158 a montré une activité trypanocide dépendante du temps et de la concentration

SCYX-7158 : ETUDE PHASE 1

Etude de dose unique croissant, en double-aveugle, randomisée versus placebo chez des hommes volontaires sains d'origine africaine sub-saharienne

- 128 sujets inclus dont 102 sous SCYX-7158 et 26 sous placebo
- Chaque sujet a été suivi pendant 6 mois



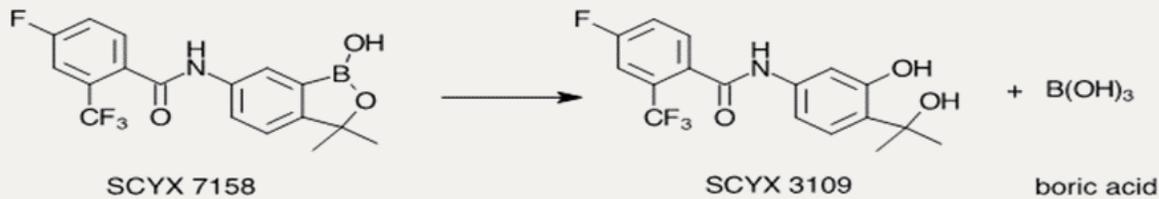
SCYX7158- phase 1

Des explorations tres complètes ont été effectuées

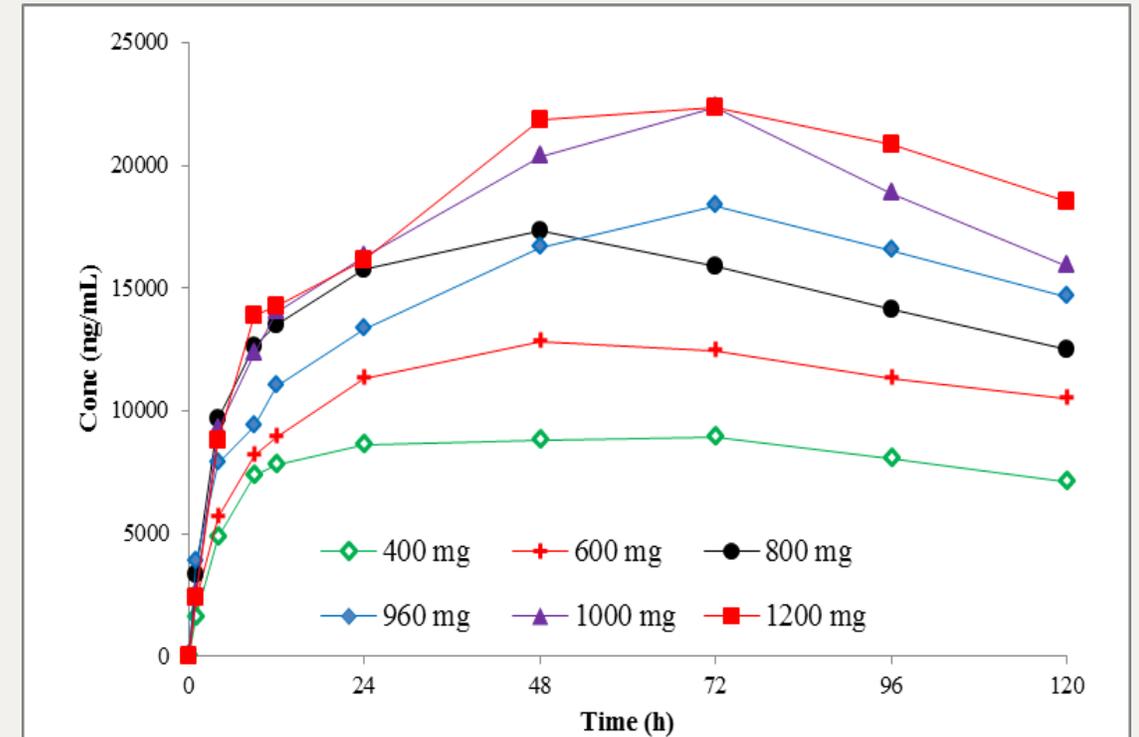
- **Explorations de sécurité**
 - Examen Physique (recueil des Aes)
 - ECGs: 12 leads digital
 - **Laboratoire**
 - **Biochimie** (incluant les tests hépatiques)
 - ✓ Fonction Pancréatique (amylase, lipase)
 - ✓ Profil Lipidique (triglycérides: totaux, HDL, LDL cholestérol)
 - ✓ Fonction Rénale (créatinine, urée)
 - ✓ Fonction thyroïdienne (TSH, fT3, fT4)
 - **Hématologie**
 - ✓ Tests de Coagulation (APTT, INR)
 - ✓ Réticulocytes
 - ✓ Haptoglobine, ferritine
 - ✓ Test de Coombs direct
- **Pharmacocinétique**
 - Prise de sang jusque à la fin d'étude
 - Ponction lombaire dans 2 cohortes (240mg; 320mg)
- **Pharmacodynamique**
 - Recueil d'un spot d'urine (10mL= pour calculer le ration OH cortisol /cortisol (évaluation de CYP3A4, induction mRNA)
 - ECG: QTcf, enregistrement de Holter 24H

SCYX-7158 (AN5568)

- Produit Lipophile
- Grand volume de distribution
- Fortement lié aux protéines
- Traverse la barrière hémato-méningée
- Peu métabolisé



- $T_{1/2}$ de 16 jours (Tacif \approx 69 jours)
- Permettant une administration unique de 3 comprimés de 320 mg à jeun (dose totale 960mg)



SCYX-7158 : ETUDE CLINIQUE

- ❑ Etude PK a montré que SCYX-7158
 - Est rapidement absorbé, avec des taux qui restent au dessus de la concentration active pendant 69 jours
 - peu métabolisé et subirait un recyclage entéro-hépatique

- ❑ Taux moyen de SCYX-7158 dans le LCR : 2% de son taux plasmatique
 - avec 960mg on atteint 1,5 fois le niveau d'exposition qui a permis de guérir les animaux

SCYX-7158: EI chez les volontaires sains

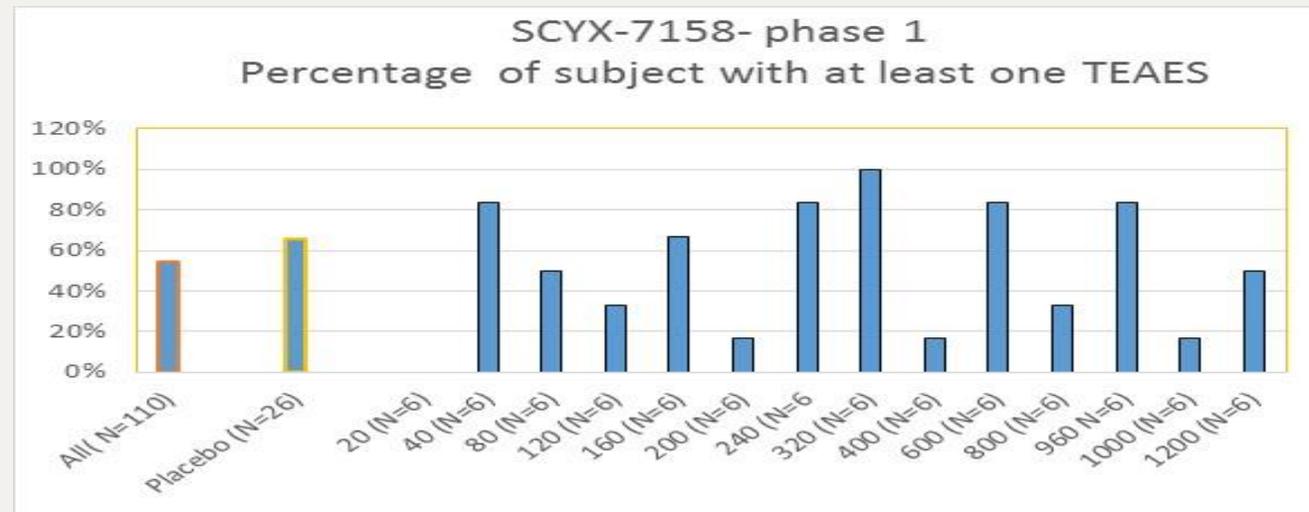
- Affections GI

- Douleurs abdominales
- Nausées
- Constipation
- Vomissement
- Diminution transitoire de l'appétit

- Affections du SNC

- Céphalées
 - Perte de connaissance (1 cas)
lors de le prise de TA en position debout
- Vertiges (1 cas)

Pas D'EIs dose dépendantes

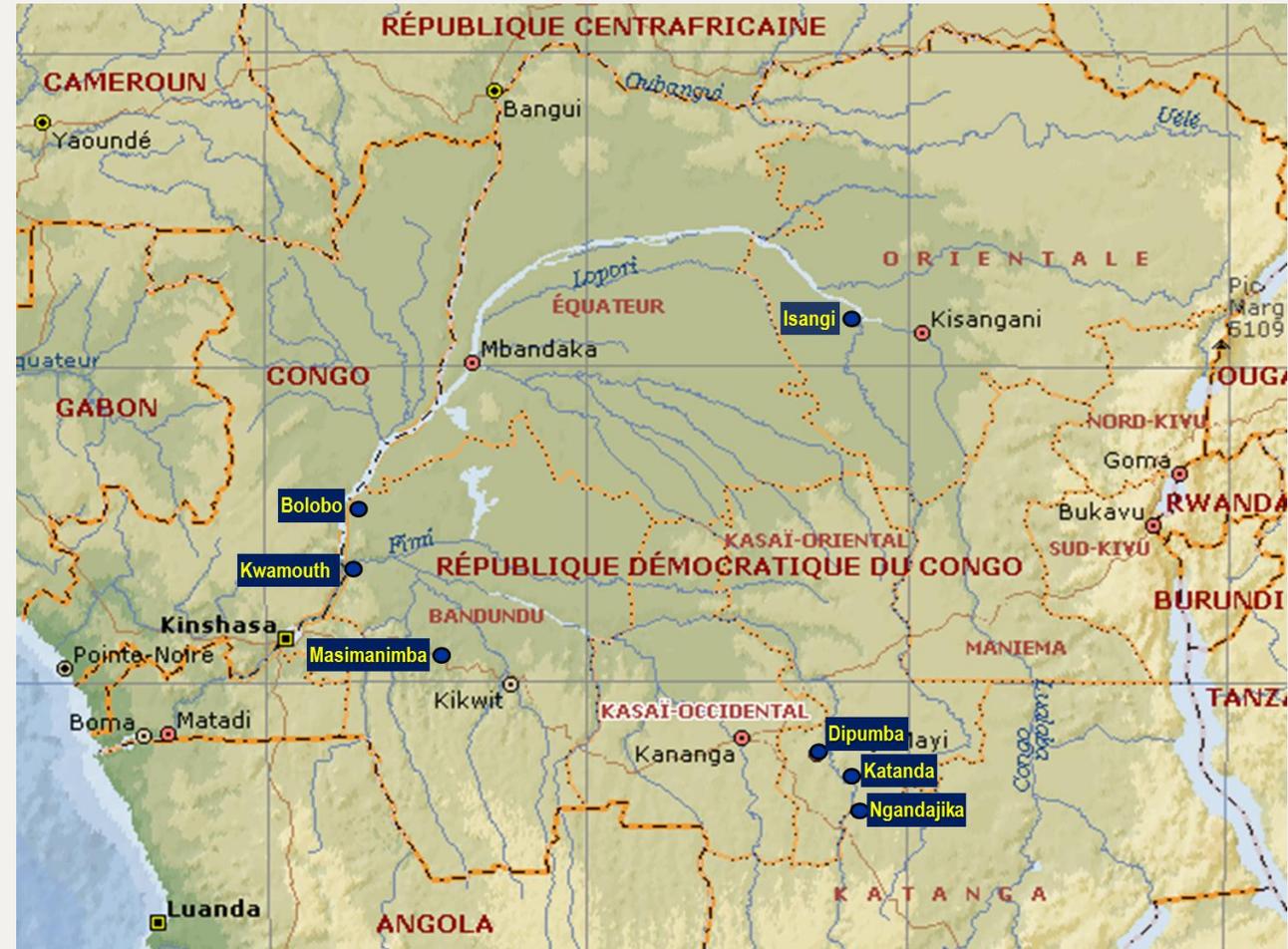


SCYX-7158 Phase 1: anomalies biologiques / EIG chez les volontaires sains

- **Quelques anomalies biologiques**
(relevées également chez les sujets placebo)
 - Augmentation de CPK
 - Augmentation légère à modérée des transaminases
 - Perturbation des hormones thyroïdiennes
- **EIG**
 - Hyperthyroïdie infra clinique

ETUDE PIVOTALE EN RDC

- Octobre -2016 Initiation étude pivotale en RDC en collaboration avec les PNLTHA et l'INRB dans 7 centres dont 3 ont déjà commencé à recruter les malades





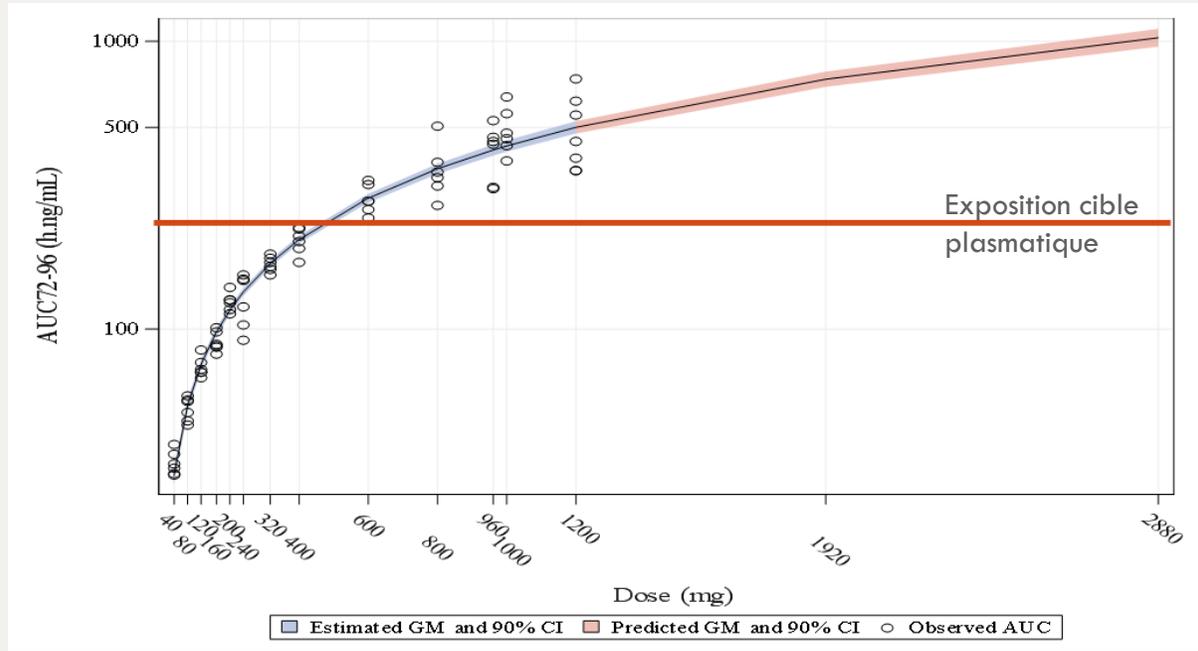
MERCI

THANK YOU

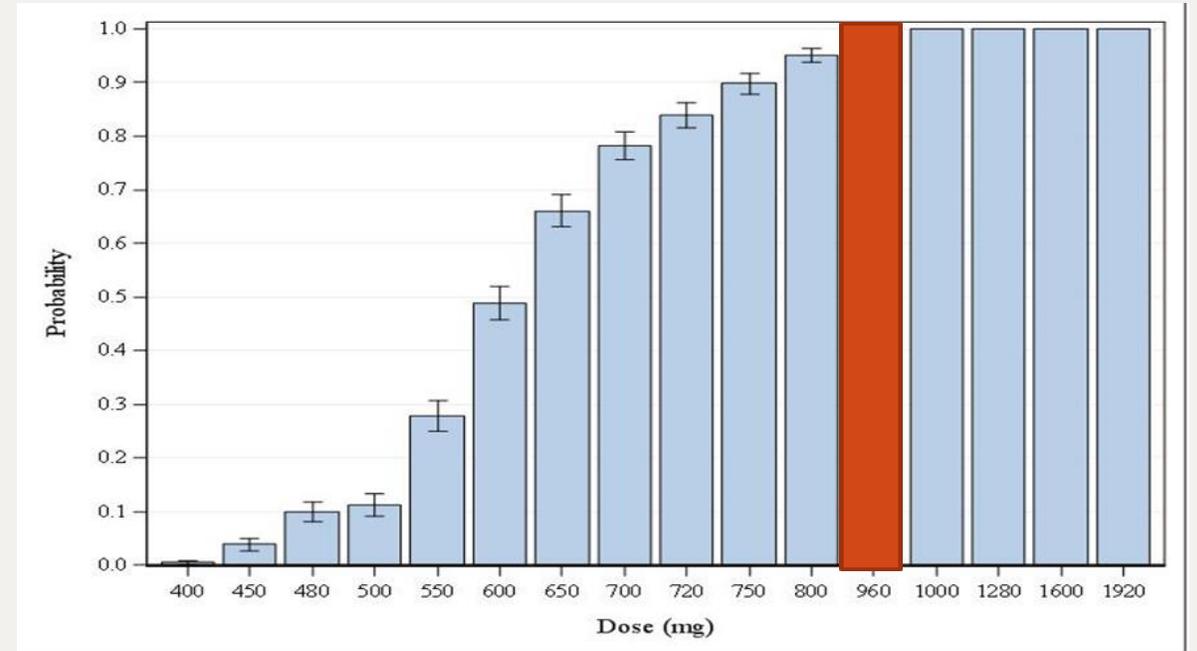


SCYX-7158 Exposition Pharmacologiquement active

AUC_{72-96 heures} (90% CI) observée en Phase 1 par dose



Probabilité d'atteindre la exposition cible selon la dose



CIBLE = AUC_{0-24 h} de 5.8 µg.h/mL

Dose unique de 960 mg atteint une exposition de 1.5 fois la cible pour une AUC_{72-96 h}

¹S.Wring & all, Parasitology (2014), 141, 104-118

²Study report (final draft) PH11015/DNDiOXA001, PhinC/DNDi, August 2015.