

Thérapie dans la SMA : Vue d'ensemble comparative des traitements approuvés et des essais cliniques en cours

Sponsored By:



August 8, 2017

Objectifs des interventions thérapeutiques dans la SMA

Diminution de la protéine SMN due à une absence ou une mutation de SMN1

Stratégie

Fournir un gène SMN1 fonctionnel

Mécanisme

Utiliser un virus pour remplacer le gène SMN1 dans les cellules

Thérapie

AVXS-101

Stratégie

Augmenter l'ARN et la protéine SMN produite par le gène SMN2

Mécanisme

Modifier l'ARN de SMN2 pour augmenter le taux de protéines SMN fonctionnelles

Thérapie

SPINRAZA
RG7916
branaplam

Perte de motoneurones

Stratégie

Prévenir la mort des motoneurones

Mécanisme

Maintenir l'intégrité mitochondriale des neurones

Thérapie

Olesoxime

Faiblesse / Atrophie musculaire

Stratégie

Augmenter la force musculaire et l'endurance

Mécanisme







Activer la troponine des muscles squelettiques amplifie la réponse musculaire au nerf

Thérapie

CK-2127107

HYPER REGULATION DE SMN

SMN INDEPENDANT

	 AVXS-101	 SPINRAZA® (nusinersen)	 branaplam	 RG7916	 Olesoxime	 CK-2127107
Mécanisme	Augmenter SMN			Indépendant de SMN		
Stratégie	Remplacement du gène SMN	Modificateur d'épissage de SMN2		Neuroprotecteur	Intensificateur musculaire	
Type Médicament	Thérapie génique	ASO	Petite molécule			
Méthode d'administration	IV	Intrathécale	Orale			
Dosage	Une seule injection	4 doses de montée en charge Puis tous les 4 mois	Une fois par semaine	Une fois par jour		Deux fois par jour
Distribution dans le corps	Systemique	SNC seulement	Systemique			
Population de patients	Type I	Approuvé tous types	Type I	Type I - III	Type II-III	Type II-IV

Traitement	Profil de surêté clinique
AVXS-101 (AveXis)	Les résultats de l'étude de Phase 1 sur des patients de Type 1 montrent que AVXS-101 semble bien toléré avec un profil de sécurité favorable ¹ .
SPINRAZA (Biogen)	SPINRAZA démontre un profil de sureté favorable dans les essais cliniques de Phase 1-3 ^{2,3} . Pour des informations de sécurité supplémentaires, voir les informations de prescription du SPINRAZA ⁴ .
RG7916 (Roche)	Les études cliniques sur des volontaires sains et des patients SMA montre que RG7916 est sûr et bien toléré dans les doses étudiées ^{5,6} .
branaplam (Novartis)	Un essai de Phase 1 et 2 sur les SMA de type 1 est actuellement en cours pour tester la sécurité ⁷ .
olesoxime (Roche)	Dans un essai clinique de phase 2 sur des patients Type 2 et Type 3 non-ambulant, l'olesoxime a montré être sûr pour les doses étudiées durant l'essai ⁸ .
CK-2127107 (Cytokinetics)	Cinq études de Phase 1 ont été terminées et il n'y avait aucune préoccupation sur la sureté selon les données des volontaires en bonne santé ⁹ .

Traitement	Population de patients et statut de développement
AVXS-101 (AveXis)	L'étude de Phase 1 sur des patients type 1 est en cours ¹⁰ ; il est prévu d'initier une étude de phase 1 par voie intrathécale sur des patients type 2 et un essai pivot sur des patients type 1 par voie intraveineuse ¹ . Des patients peuvent ne pas être éligible pour une thérapie génique, cela est dû à des anticorps préexistants pour le virus AAV9 ^{10,11,12} .
SPINRAZA (Biogen)	Approuvé pour tous les patients SMA aux Etats-Unis, dans l'Union Européenne, au Japon et au Canada suite aux phases d'essais contrôlés. Un programme d'accès étendu pour les patients de type 1 est disponible ^{13,14,15} .
RG7916 (Roche)	Actuellement en test lors d'un essai de Phase 2 avec des patients de Type I, II, III ¹⁶ .
branaplam (Novartis)	Actuellement en test lors d'un essai de Phase 1/2 avec des patients de Type I ⁷ .
olesoxime (Roche)	Essai de Phase 2 avec des patients de type II et III terminé ⁸ .
CK-2127107 (Cytokinetics)	Actuellement en test lors d'un essai de Phase 2 avec des patients de Type II, III, IV ¹⁷ .

Glossaire

Augmenter SMN

La SMA est caractérisée par une réduction du niveau de la protéine SMN. Le traitement agit grâce à un mécanisme qui augmente les niveaux de protéines SMN.

Indépendant de SMN

Le traitement agit via un mécanisme sans effet sur la production de la protéine SMN.

Remplacement du gène SMN

AVXS-101 utilise un virus adéno-associé non pathogène (AAV9) contenant un transgène SMN1¹⁸. Le virus permet de délivrer le gène dans les cellules et fournit une expression sur le long terme de SMN¹⁹.

Modificateur d'épissage de SMN2

SPINRAZA, RG7916, et branaplam agissent via une modulation d'épissage de l'ARN SMN2 pour augmenter l'inclusion de l'exon 7 et obtenir une augmentation des protéines SMN fonctionnelles produites par SMN2^{20,21,22,23}.

Neuroprotecteur

Les neuroprotecteurs protègent contre une blessure neuronale ou une dégradation. L'olesoxime est un neuroprotecteur. Son système d'action n'est pas totalement identifié mais il agit comme une protéine mitochondriale en prévenant la perméabilité excessive de la membrane mitochondriale dans des conditions de stress^{8,24}. L'olesoxime n'augmente pas le taux de protéine SMN.

Glossaire

Intensificateur musculaire

CK-2127107 est un activateur rapide de troponine des muscles squelettiques (FSTA) qui amplifie la réponse de certaines fibres musculaire en réponse aux stimulations des motoneurones²⁵. CK-2127107 n'augmente pas le nombre de SMN.

Intraveineuse

L'injection par intraveineuse est une méthode d'administration des traitements via une veine.

Intrathécale

L'injection intrathécale est une méthode d'administration des traitements dans le fluide céphalo-rachidien qui entoure la colonne vertébrale et le cerveau via une ponction lombaire réalisée dans le bas du dos. Il peut en résulter des effets secondaires comme des migraines, un mal de dos et une fuite persistante du liquide céphalo-rachidien. Dans certains cas, la scoliose peut entraver le succès d'une injection intrathécale et peut nécessiter une imagerie spéciale durant la procédure²⁶. Une anesthésie/sédation local, par intraveineuse ou inhalation est habituellement utilisée lors d'une ponction lombaire, et l'administration se réalise en hôpital ou clinique. Les ASO ont des difficultés à traverser la barrière sanguine dans le système nerveux central (SNC) où les motoneurones résident^{27,28}.

Orale

L'administration par voie orale est une méthode où le traitement est prise par la bouche.

Thérapie génique

La thérapie génique est une technique expérimental pour traiter ou prévenir des maladies en insérant un gène correcteur dans les cellules du patient²⁹.

Glossaire

ASO

Un anti-sens oligonucléotide est un petit polymère d'acide nucléique (habituellement de 25 nucléotides ou moins) qui panse la séquence ARN spécifique du gène cible. Les ASO sont produits par synthèse chimique.

Petite molécule

Une petite molécule est un composé organique de bas poids moléculaire qui panse ou modifie l'activité ou la fonction des protéines, de l'ADN ou de l'ARN. Beaucoup de traitements thérapeutiques sont des petites molécules. Les petites molécules sont produites par synthèse chimique.

Systémique

Systemique signifie que le traitement est diffusé dans le corps entier, incluant le SNC, par opposition à une limitation à un seul organe/tissus. RG7916 , branaplam, Olesoxime, AVXS-101 et CK-2127107 sont à diffusion systémique^{1,5,7,8,17,23,30}.

SNC seulement

SNC seulement signifie que le traitement est majoritairement diffusé dans le système nerveux central (cerveau et colonne vertébrale). La diffusion du SPINRAZA est majoritairement restreinte au SNC

References

1. <http://investors.avexis.com/phoenix.zhtml?c=254285&p=irol-newsArticle&ID=2254564>
2. <http://media.biogen.com/press-release/corporate/biogen-and-ionis-pharmaceuticals-announce-spinraza-nusinersen-meets-primary->
3. <http://media.biogen.com/press-release/investor-relations/biogen-and-ionis-pharmaceuticals-report-nusinersen-meets-primary-en>
4. <https://www.spinraza.com/PI>
5. Marquet Am, Sturm S, Kletzl H, et al. Proof-of-mechanism in humans of oral selective SMN2 splicing modifiers for the treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Dev Med & Child Neurol*. 2017; 59(Suppl 1):15.
6. <http://ir.ptcbio.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1031988>
7. <https://clinicaltrials.gov, NCT02268552>
8. Bertini E, Dessaud E, Mercuri E, et al. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16(7): 513-522
9. <http://ir.cytokinetics.com/phoenix.zhtml?c=142156&p=irol-newsArticle&ID=1976849>
10. <https://clinicaltrials.gov, NCT02122952>
11. Boutin S, Monteilhet V, Veron P, et al. Prevalence of Serum IgG and Neutralizing Factors Against Adeno-Associated Virus (AAV) Types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the Healthy Population: Implications for Gene Therapy Using AAV Vectors. *Hum Gene Ther*. 2010; 21 (6):704–712.
12. Thwaite R, Pagès G, Chillón M, et al. AAVrh.10 immunogenicity in mice and humans. Relevance of antibody cross-reactivity in human gene therapy. *Gene Ther*. 2015; 22 (2), 196–201.
13. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf
14. <http://media.biogen.com/press-release/investor-relations/spinraza-nusinersen-approved-european-union-first-treatment-spinal->
15. <https://clinicaltrials.gov, NCT02865109>
16. <https://clinicaltrials.gov, NCT02913482, NCT02908685, NCT03032172>
17. <https://clinicaltrials.gov, NCT02644668>
18. Foust KD, Nurre E, Montgomery CL, et al. Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. *Nat Biotechnol*. 2009; 27(1):59-65.
19. Gray SJ, Foti SB, Schwartz JW, et al. Optimizing promoters for recombinant adeno-associated virus-mediated gene expression in the peripheral and central nervous system using self-complementary vectors. *Hum Gene Ther*. 2011; 22(9):1143-53.
20. Hua Y, Vickers TA, Okunola HL, et al. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. *Am J Hum Genet*. 2008; 82(4):834-48.
21. Hua Y, Sahashi K, Hung G, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev*. 2010; 24(15):1634-44.
22. Naryshkin NA, Weetall M, Dakka A, et al. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *Science*. 2014; 345(6197):688-93.
23. Palacino J, Swalley SE, Song C, et al. SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice. *Nat Chem Biol*. 2015; 11(7):511-7.
24. Bordet T, Buisson B, Michaud M, et al. Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 322(2):709-20.
25. Russell AJ, Hartman JJ, Hinken AC, et al. Activation of fast skeletal muscle troponin as a potential therapeutic approach for treating neuromuscular diseases. *Nat Med*. 2012; 18(3):452-5.
26. Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol*. 2016; 31 (7): 899-906.
27. Geary RS, Watanabe TA, Truong L, et al. Pharmacokinetic properties of 2'-O-(2-methoxyethyl)-modified oligonucleotide analogs in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2011; 296:890–897.
28. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2016; 86(10):890-7.
29. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/therapy/genetherapy>
30. <https://www.pioneeringhealthcare.com/sma/roche-sma-clinical-trials>