

## Document d'information complémentaire

Préparation aux essais cliniques dans l'amyotrophie spinale (SMA)

SMA Europe, TREAT-NMD

Réunion de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

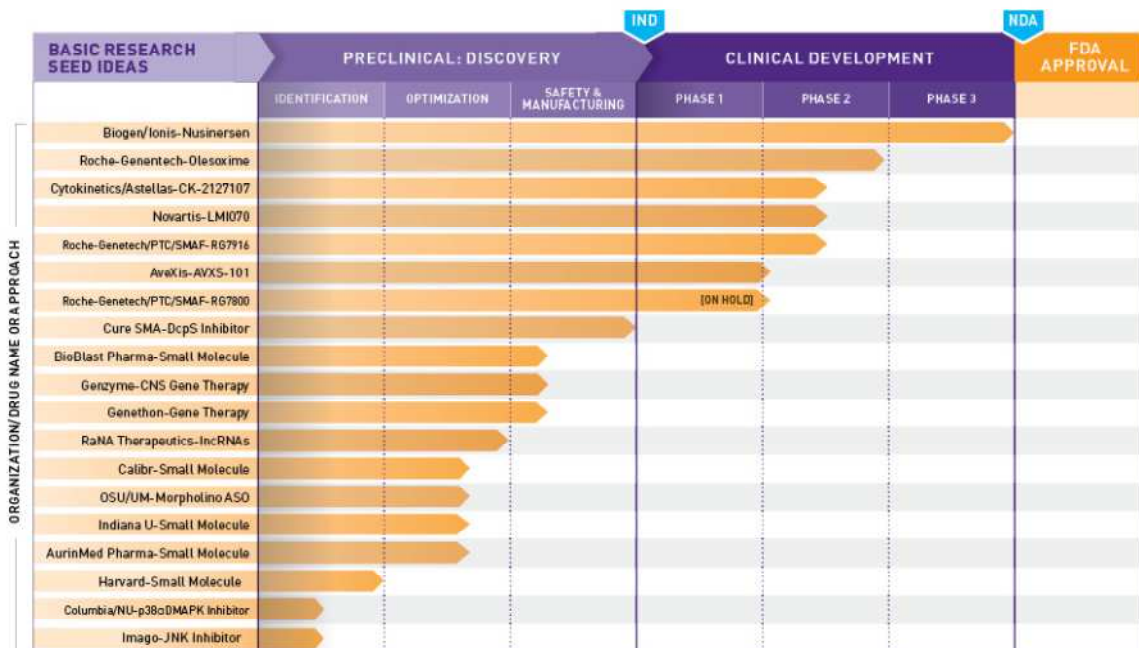
Londres, le 11 novembre 2016

### Perspective de l'industrie pharmaceutique - Vue d'ensemble

L'avancement actuel des programmes de développement préclinique de médicaments et de développement clinique dans la SMA est illustré dans la figure ci-dessous (en octobre 2016, à partir du site Web CureSMA.org). Ci après, les résumés des 6 programmes en essais cliniques, fournis par les entreprises. Ces informations serviront de base pour la discussion.

#### SMA DRUG PIPELINE

This year, we are funding research with more breadth, depth, and diversity than ever before. This chart shows the drugs and therapies that are currently in the pipeline for SMA, including a few that are just steps away from FDA approval.



IND = Investigational New Drug

NDA = New Drug Application

Last updated: October 2016



## 1 - Ionis / Biogen – Nusinersen

Nusinersen est une thérapie expérimentale pouvant potentiellement modifier l'évolution de la maladie pour le traitement de la SMA. Nusinersen est un **oligonucléotide antisens** (ASO) qui est conçu pour modifier l'épissage de SMN2, un gène qui est presque identique à SMN1, afin d'augmenter la production de protéines SMN entièrement fonctionnelles. Les ASO sont des chaînes synthétiques courtes de nucléotides conçues pour se lier sélectivement à l'ARN cible et réguler l'expression génique. Grâce à l'utilisation de cette technologie, Nusinersen a le potentiel d'augmenter la quantité de protéine SMN fonctionnelle chez les nourrissons et les enfants avec SMA.

Les agences de réglementation des États-Unis et de l'UE ont accordé un statut spécial à Nusinersen dans le but d'accélérer le processus d'examen, y compris le statut de médicament orphelin et la désignation accélérée aux États-Unis et la désignation de médicaments orphelins avec évaluation accélérée dans l'UE. Biogen a soumis une NDA (New Drug Application) avec la FDA et un MAA (application d'autorisation de mise sur le marché) au le CHMP de l'EMA.

Biogen annonce le soutien des organisations suivantes pour Nusinersen: Muscular Dystrophy Association, Fondation SMA, Cure SMA et la propriété intellectuelle sous licence du Cold Spring Harbor Laboratory et de l'Université du Massachusetts Medical School.

### Programme d'étude clinique de Nusinersen

Le programme Nusinersen Phase 3 se compose de deux études d'homologation, ENDEAR et CHERISH.

- ENDEAR est un essai clinique contre placebo de treize mois portant sur 122 patients atteints de SMA d'apparition précoce, c'est à dire chez des patients présentant des signes et des symptômes de SMA à moins de six mois. En se fondant sur les connaissances acquises lors des études antérieures et des discussions avec les organismes de réglementation, un critère d'évaluation primaire a été ajouté à ENDEAR au début de cette année pour évaluer la proportion d'intervenants moteurs de la composante motrice de l'examen neurologique du nourrisson de Hammersmith. Compte tenu des résultats de l'analyse provisoire prédéterminée, l'étude ENDEAR est stoppée et les participants sont en mesure de passer à l'étude ouverte SHINE, dans laquelle tous les patients reçoivent du Nusinersen.
- CHERISH est un essai clinique contre placebo de quinze mois portant sur 126 patients SMA non ambulant ayant une apparition des symptômes et de début des signes de la maladie. Les premiers signes doivent avoir été détectés après 6 mois et les enfants, âgés de deux à 12 ans. CHERISH était pleinement inscrit en mars 2016.

#### *Note :*

*Depuis la rédaction de ce document, compte tenu des résultats de l'analyse provisoire prédéterminée, l'étude CHERISH est stoppée et les participants sont en mesure de passer à l'étude ouverte SHINE, dans laquelle tous les patients reçoivent du Nusinersen*

L'étude d'extension ouverte SHINE pour les patients qui ont déjà participé à ENDEAR et CHERISH est ouverte et est destinée à évaluer la sécurité à long terme et la tolérabilité des Nusinersen

Deux autres études de phase 2, EMBRACE et NURTURE, ont été conçues pour recueillir des données supplémentaires sur Nusinersen.

- EMBRACE recueille des données supplémentaires sur un petit sous-groupe de patients atteints de SMA plus tardive qui ne répondent pas à l'âge et aux autres critères d'ENDEAR ou CHERISH.

- NURTURE est une étude ouverte en cours chez les nourrissons pré-symptomatiques qui sont âgés de moins de six semaines au moment de la première dose afin de déterminer si le traitement avant le début des symptômes empêcherait ou retarderait l'apparition des symptômes de la SMA. Une analyse provisoire de NURTURE a montré que les nourrissons traités par Nusinersen présentaient des améliorations de la fonction motrice et des jalons moteurs tels que le contrôle total de la tête, debout avec un soutien, debout sans aide et la marche avec un soutien ont été atteints. Trois nourrissons ont vécu des effets secondaires indésirables considérés comme pouvant être liées aux Nusinersen, qui ont tous été solutionnés. De plus, aucun nourrisson n'a interrompu ou suspendu sa participation à l'étude et aucun nouveau problème de sécurité n'a été relevé. L'étude NURTURE est actuellement en cours et recrute.

Toutes les études sont menées à l'échelle mondiale.

*Note :*

*Nusinersen est administré par injection intrathécale à un rythme d'environ une injection tous les 4 mois*

## 2. Roche (2 programmes)

Roche développe deux molécules administrées par voie orale, l'Olesoxime et le RO7034067, avec des mécanismes d'action complémentaires, pour restaurer la protéine SMN ainsi que pour traiter le dysfonctionnement mitochondrial, respectivement.

### Olesoxime

Olesoxime est un **neuroprotecteur** en développement clinique chez les patients atteints de type 2 et non ambulatoire type 3 SMA. Dans des études non cliniques in vitro et in vivo, on a montré que l'Olesoxime empêche la perméabilité excessive de la membrane mitochondriale dans des conditions de stress et a donc des effets protecteurs sur les cellules, y compris les motoneurones.

Considérant le caractère progressif de la SMA, la stabilisation de la fonction motrice et la prévention de l'aggravation de l'incapacité seraient le résultat principal du traitement par un traitement cytoprotecteur tel que l'Olesoxime.

Olesoxime a été étudié dans plus de 800 sujets sains et patients. Une étude de phase II sur l'efficacité et la tolérance de l'Olesoxime chez les patients âgés de 3 à 25 ans avec SMA de type 3 non ambulatoire et de type 2 a été achevée. Un total de 165 patients ont été recrutés sur des sites en Europe et randomisés 2: 1 pour recevoir Olesoxime 10 mg / kg par voie orale ou placebo sur 104 semaines.

Le critère d'évaluation principal était le changement par rapport à la valeur de base du score MFM (D1 + D2) à la semaine 104. Le traitement avec l'Olesoxime semble maintenir la fonction motrice sur 2 ans, bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs.

Roche propose actuellement aux patients qui ont participé aux études de phase I et de phase II de l'Olesoxime dans la SMA une étude ouverte.

Une étude de phase 3 sur l'Olesoxime chez les personnes atteintes de SMA de type 2 et de type 3 devrait débuter en 2017. Le projet de conception de l'étude, la méthodologie et d'autres éléments du protocole sont en cours de discussion avec les autorités sanitaires.

*Note :*

*Olesoxime est une solution buvable.*

## RO 7034067 ou RG

RO7034067 est un modificateur d'épissage SMN2 à base de petite molécule développé pour le traitement du SMA. Dans les cellules cultivées, RO7034067 altère efficacement l'épissage du pré-ARNm de SMN2 humain pour favoriser l'inclusion de l'exon 7 de SMN2 et la production de l'ARNm de longueur complète et de la protéine SMN fonctionnelle.

De même, le RO7034067 corrige également l'épissage du gène SMN2 dans des modèles murins de SMA portant des transgènes SMN2 humains, entraînant une augmentation significative des niveaux de protéine SMN et un prolongement significatif de la survie des animaux. De plus, le traitement RO7034067 a augmenté le poids corporel, la protection des circuits neuromusculaires et l'amélioration du comportement moteur dans le modèle de souris  $\Delta 7$  de SMA sévère.

Le RO7034067 a été étudié dans une étude clinique complète, BP29840, consistant en une seule étude de dose ascendante chez 25 sujets mâles en bonne santé. Dans cette étude, le RO7034067 a été bien toléré et un effet dose-dépendance de RO7034067 a été observé sur l'épissage de l'exon 7 de SMN2, comme le démontre le changement dans le rapport de l'ARNm de SMN2 de pleine longueur à l'ARNm de SMN2 sans exon 7.

Sur la base de ces données, deux études sont en cours chez des patients atteints de SMA: BP39055 (SUNFISH) chez les enfants et les jeunes adultes (2-25 ans) avec SMA Type 2 et 3 et BP39056 (FIREFISH) chez les nourrissons (avec un âge inférieur à 7 mois) avec SMA Type I 1.

- SUNFISH est une étude contrôlée par placebo chez un minimum de 186 patients; Le critère principal d'efficacité est le changement par rapport à la valeur de référence dans la mesure de la fonction motrice totale 32 (MFM-32) au 12e mois.
- FIREFISH est une étude ouverte en un seul bras chez un minimum de 48 patients; Le critère principal d'efficacité est le pourcentage de nourrissons qui sont assis sans soutien à 12 mois de traitement comme évalué par l'Échelle motrice brute des étapes du développement du nourrisson Bayley troisième édition (BSID-III)

Les deux études sont menées à l'échelle mondiale et se composent de deux parties: une partie exploratoire pour la sécurité, la tolérabilité et la détermination de la dose basée sur la PK et la PD, et une partie confirmatoire qui étudie l'efficacité comme objectif principal.

## 3. Cytokinetics / Astellas - CK-2127107

Cytokinetics, Inc. en collaboration avec Astellas, parraine une étude de CK-2127107 chez les patients atteints d'atrophie musculaire spinale (SMA). CK-2127107 est un nouvel activateur de la troponine rapide du muscle squelettique qui peut potentiellement améliorer la fonction musculaire en ralentissant le taux de libération de calcium de la troponine C, sensibilisant le sarcomère au calcium et augmentant la contractilité musculaire squelettique rapide.

Dans les études précliniques, les activateurs de la troponine squelettique amplifient la réponse à l'entrée des neurones moteurs, augmentent la puissance musculaire et retardent l'apparition et réduisent le degré de fatigue.

Cet essai de phase 2, en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo, est en train d'enrôler des patients sur des sites à travers les États-Unis et sera bientôt possible au Canada. Deux cohortes séquentielles de doses croissantes sont prévues. Dans la cohorte 1, les patients sont randomisés 2: 1 à CK-2127107 150 mg deux fois par jour ou un placebo. La

dose de CK-2127107 dans la cohorte 2 sera de 450 mg deux fois par jour ou moins et sera déterminée après l'analyse de la PK de la Cohorte 1.

Les patients doivent avoir confirmé génétiquement les types 2, 3 ou 4 SMA et avoir 12 ans ou plus. L'effectif est estimé à 72 individus répartis entre le statut ambulatoire et le statut non ambulatoire. L'étude évaluera l'effet de 8 semaines de dosage de CK-2127107 sur les mesures de la fonction musculaire. Ceux-ci incluent le Hammersmith Functional Motor Score Expanded, le module spécifique du membre supérieur, la pression inspiratoire et expiratoire maximale et la capacité vitale forcée. Pour les patients ambulatoires, Timed Up and Go et le test de marche à six minutes seront également effectués.

#### 4. Novartis - LM1070

Novartis a identifié le LM1070, un amplificateur à petites molécules, actif par voie orale de l'épissage SMN2 en utilisant un criblage à haut débit dans une lignée de cellules de neurones moteurs NSC34. Ces cellules exprimaient soit des transcriptions du gène de SMN2 de pleine longueur (exon 7 inclusion), soit du gène de SMN2  $\Delta 7$  (exon7 exclusion). LM1070 dans les myoblastes  $\Delta 7$  de souris a conduit à l'inclusion d'exon 7 SMN2 et à un taux de protéine SMN pleine longueur élevée.

Le mécanisme d'action s'est avéré être la stabilisation de la structure d'ARN double brin transitoire formée par le complexe pré-ARNm de SMN2 et le complexe de protéine ribonucléique nucléaire de petite taille U1 (snRNP). Dans des études in vivo, LM1070 élève la protéine SMN dans le SNC murin, améliore le gain de poids et prolonge la vie des souris SMN $\Delta 7$ .

Une approche toxicologique standard pour les petites molécules a été utilisée, toutefois des animaux juvéniles ont été utilisés en lieu et place d'animaux adultes au vu de l'indication pédiatrique. Un dosage hebdomadaire est mieux toléré qu'un dosage quotidien.

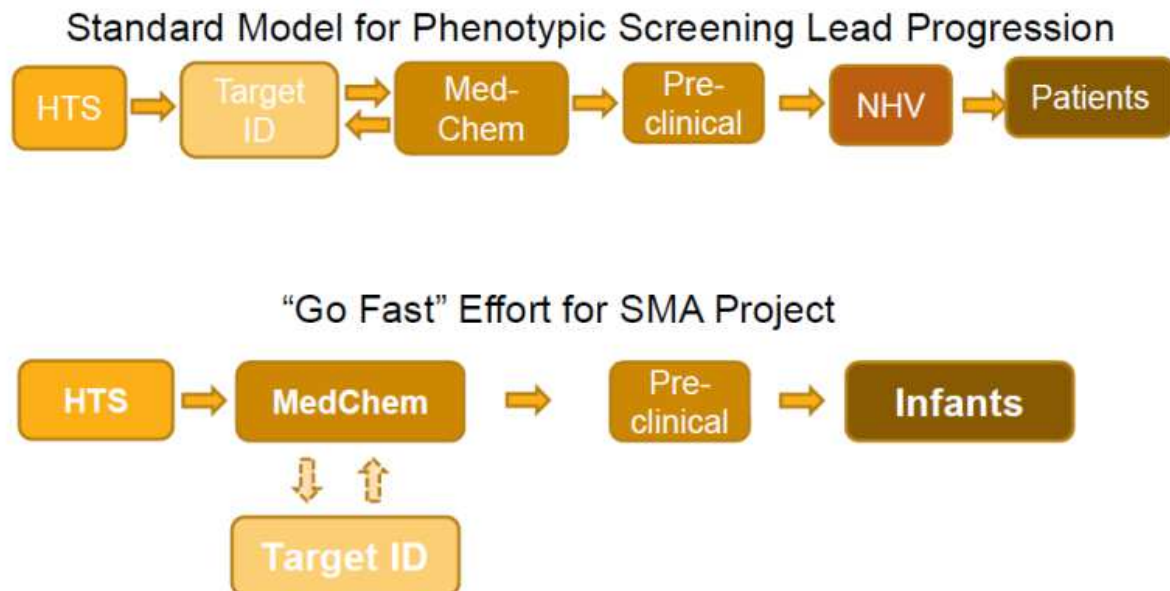
La dose sûre de départ a été définie en utilisant une approche en oncologie pédiatrique (ICH S9). Une dose minimale efficace a été estimée sur la base de la modélisation PK / PD à partir de données de souris, de rat et de chien et augmentée à échelle pour les nourrissons.

Une première étude chez l'humain chez des nourrissons atteints de SMA de type I a été initiée en Europe, des études toxicologiques chroniques étant menées en parallèle chez le rat et le chien. Le schéma de l'approche est montré à la Fig. 1. Les objectifs de l'essai clinique étaient de trouver une MTD (plus haute dose efficace), en utilisant une approche bayésienne de l'escalade des doses avec le contrôle de surdosage, 5 cohortes ont été enrôlées avec des intervalles appropriés pour la sécurité. L'augmentation de dose a été autorisée. Tous les parents des patients ont choisi de rester dans l'étude et d'escalader à une dose plus élevée. Aucun MTD n'a été identifié. LM1070 dosé chaque semaine par voie entérale (sonde gastrique ou gastrotomie) semble généralement sûr et bien toléré à toutes les doses testées. La pharmacocinétique était largement proportionnelle à la dose et bien comportée à toutes les doses testées. L'amélioration de CHOP INTEND et la survie sans soutien ventilatoire ou nutritionnel ont été observées.

Dans une étude toxicologique chez un chien où LM1070 avait été administré quotidiennement, de lésions inattendues des nerfs périphériques et de la moelle épinière, des testicules et des vaisseaux sanguins dans le rein ont été rapportées. Suite à ce rapport, la dose de LM1070 chez les patients de l'essai a été réduite à la dose efficace la plus faible. Environ huit semaines après cette réduction, certains patients avaient une détérioration des capacités motrices variant dans le degré de sévérité, y compris un décès d'une cause pulmonaire. Les familles de patients se sont vues offrir la possibilité de retourner à la plus haute dose précédemment tolérée.

Au 25 juillet 2016, 13 patients avaient été exposés à LMI070 avec la plus longue exposition de 15 mois. Trois patients de l'étude étaient morts de causes pulmonaires et 10 patients ont continué dans l'étude.

Fig 1



## 5. AveXis - AVXS-101

AVXS-101 est une **thérapie génique** conçue pour délivrer une copie fonctionnelle du gène SMN en utilisant le vecteur viral de virus sérotype 9 (AAV9).

Dans le cadre de cette étude en cours de phase 1, 15 patients atteints de SMA de type 1 ont été confirmés par des tests génétiques (avec 2x copies de SMN2).

Les patients ont reçu une dose intraveineuse d'AVXS-101 à 6,7e13 vg / kg (génomes viraux / kg) ou 2,0e14 vg / kg.

L'objectif principal de l'étude est la sécurité et la tolérance, et les objectifs secondaires incluent la survie ou le besoin de  $\geq 16$  h d'assistance ventilatoire par jour en continu pendant  $\geq 2$  semaines et la capacité de s'asseoir sans soutien. Les scores CHOP-INTEND (Hôpital des enfants de Philadelphie, Test infantile des troubles neuromusculaires) et le développement de jalons moteurs sont des objectifs supplémentaires.

La phase 1 a enrôlé tous les patients. Le traitement AveXis a été qualifié de révolutionnaire par la FDA. Comme rapporté à la World Muscle Society 2 patients avec SMA de type 1 et 2 copies de SMN2 ont acquis la marche.

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé la désignation de médicament orphelin AVXS-101 pour le traitement de tous les types de SMA et la désignation de thérapie innovante, ainsi que la désignation Fast Track (Accès rapide) pour le traitement de SMA Type 1.