

# Terapéutica en la AME: un Panorama Comparativo de las Opciones de Fármacos Aprobados y en Desarrollo

Patrocinado por :



Spinal  
Muscular  
Atrophy  
Support UK  
Help for today - Hope for tomorrow  
Established in 1995

SMA Europe  
Help for today - Hope for tomorrow  
Established in 1995



The  
SMA  
Trust

AFMTELETHON  
CURE THALASSOMY  
NSMA  
Näverket för  
spinal muskelatrofi

FIGHT  
SMA

DGM  
Deutsche Gesellschaft  
für Muskelkrankheiten e.V.

FundAME  
Fundación Amiotrofia Muscular Española

CSMA  
Foundation  
Children with Spinal Muscular Atrophy

8 de Agosto, 2017

# Objetivos de intervención terapéutica en la AME

Disminución de la proteína SMN debido a delección o mutación del Gen SMN1

Estrategia

Proporcionar el gen SMN1 funcional

Mecanismo

Sustitución genética utilizando un vector viral para administrar el gen SMN1 a las células

Terapia

AVXS-101

Estrategia

Aumentar el ARNm SMN y la proteína del gen SMN2

Mecanismo

Modificar empalme ARNm SMN2 para aumentar la cantidad de proteína SMN funcional

Terapia

SPINRAZA  
RG7916  
branaplam

Pérdida de Neuronas Motoras

Estrategia

Prevenir la muerte de neuronas motoras

Mecanismo

Mantener la integridad de las mitocondrias en las neuronas

Terapia

olesoxime

Debilidad/atrofia muscular

Estrategia

Aumentar la fuerza muscular y la resistencia

Mecanismo

Activador rápido de la troponina del músculo esquelético amplifica la respuesta muscular al nervio

Terapia

CK-2127107

INCREMENTA PROTEINA SMN

INDEPENDIENTE SMN

	 AVXS-101	 SPINRAZA® (nusinersen)	 branaplam	 RG7916	 olesoxime	 CK-2127107
Mecanismo	Incrementar SMN					
Estrategia	Reemplazo gen SMN	Modificador del empalme SMN2			Neuroprotector	Activador Muscular
Tipo de medicamento	Terapia Génica	ASO	Moléculas pequeñas			
Vía de administración	IV	Intratecal	Oral			
Dosificación	Una vez	4 Dosis de Carga luego una cada 4 meses	Semanal	Una vez al dia	Dos veces al dia	
Distribución corporal	Sistémico	Solamente SNC	Sistémico			
Población objetivo actual	Tipo I	Aprobado todo tipo	Tipo I	Tipo I-III	Tipo II-III	Tipo II-IV

<b>Medicamento</b>	<b>Perfil de Seguridad Clínica</b>
AVXS-101 (AveXis)	Los resultados de un estudio de fase 1 en pacientes AME tipo I demuestran que AVXS-101 parece ser bien tolerado, con un perfil de seguridad favorable <sup>1</sup> .
SPINRAZA (Biogen)	SPINRAZA demostró un perfil de seguridad favorable en las fase 1-3 de los ensayos clínicos <sup>2,3</sup> . Para obtener información adicional sobre seguridad, consulte la información de prescripción de SPINRAZA <sup>4</sup>
RG7916 (Roche)	Los estudios clínicos en voluntarios sanos y pacientes con AME demostraron que RG7916 era seguro y bien tolerado en todas las dosis estudiadas <sup>5,6</sup>
branaplam (Novartis)	Actualmente se está realizando un estudio de Fase 1/2 en pacientes con AME tipo I que evalúa la seguridad del branaplam (LMI070) <sup>7</sup> .
olesoxime (Roche)	En un ensayo clínico de Fase 2 en pacientes con AME tipo 2 y AME tipo 3 no ambulatorios, se encontró que el olesoxima era segura a las dosis estudiadas durante la duración del ensayo <sup>8</sup> .
CK-2127107 (Cytokinetics)	Se han completado cinco estudios de Fase 1 del CK-2127107 y no hubo complicaciones de seguridad basadas en datos de exposición en voluntarios sanos <sup>9</sup>
<b>Medicamento</b>	<b>Población de pacientes y estatus de desarrollo</b>
AVXS-101 (AveXis)	Un estudio de fase 1 en pacientes tipo I está en curso <sup>10</sup> ; Planes de iniciar un estudio de Fase 1 a través de la administración intratecal en pacientes de Tipo II y un ensayo fundamental en pacientes de Tipo I por vía intravenosa <sup>1</sup> . Algunos pacientes pueden no ser elegibles para la terapia de transferencia génica debido a los anticuerpos preexistentes para el virus AAV9 <sup>10,11,12</sup>
SPINRAZA (Biogen)	Aprobado para todos los tipos de pacientes AME en EE.UU., E.U., Japón y Canadá después de un ensayo controlado por simulacro. Está disponible un programa de acceso ampliado para pacientes de Tipo I <sup>13,14,15</sup> .
RG7916 (Roche)	Actualmente se está probando en ensayos de Fase 2 en pacientes con Tipo I, II, III <sup>16</sup>
Branaplam (Novartis)	Actualmente se está probando en el ensayo de fase 1/2 en pacientes tipo I <sup>7</sup> .
Olesoxime (Roche)	Se completó el ensayo de fase 2 en pacientes de Tipo II y III <sup>8</sup> .
CK-2127107 (Cytokinetics)	En la actualidad se está examinando en pacientes de Tipo II, III, IV en ensayo fase 2 <sup>17</sup> .

# Glosario

## Aumentando SMN

El fármaco actúa a través de un mecanismo para aumentar los niveles de proteína SMN. La AME es causada por los niveles reducidos de proteína SMN.

## Independiente SMN

El fármaco actúa a través de un mecanismo que no aumenta los niveles de proteína SMN

## Reemplazo gen SMN

AXVS-101 utiliza un virus adeno-asociado no patógeno (AAV9) que contiene el transgén SMN1<sup>18</sup>. El virus está diseñado para administrar el gen a las células y proporciona una expresión constitutiva, a largo plazo de SMN<sup>19</sup>.

## Modificador del empalme SMN2

SPINRAZA, RG7916 y branaplam modulan el empalme del ARN de SMN2 para aumentar la inclusión del exón 7 y da como resultado un aumento en la cantidad de proteína SMN funcional producida a partir de la transcripción de SMN2<sup>20,21,22,23</sup>.

## Neuroprotector

Los neuroprotectores protegen contra las lesiones neuronales o la degradación. Olexosime es un neuroprotector. Su mecanismo de acción no se entiende completamente, pero probablemente actúa sobre las proteínas mitocondriales, impidiendo la permeabilidad excesiva de la membrana mitocondrial en condiciones de estrés<sup>8,24</sup>. El olesoxime no aumenta los niveles de SMN.

# Glosario

## Activador Muscular

CK-2127107 es un activador rápido de la troponina del músculo esquelético (FSTA) que amplifica la respuesta de ciertas fibras musculares en respuesta a la activación de las neuronas motoras<sup>25</sup>. CK-2127107 no aumenta los niveles de SMN.

## IV

La administración intravenosa es una vía de administración de fármacos a través de una vena

## Intratecal

La administración intratecal es una vía de administración de fármacos en el líquido cefalorraquídeo que rodea la médula espinal y el cerebro a través de una punción lumbar realizada en la parte inferior de la espalda. Puede resultar en efectos secundarios tales como dolor de cabeza, dolor de espalda y fuga de líquido cefalorraquídeo transitoria o persistente. En algunos casos, la escoliosis podría dificultar el éxito de la administración intratecal y puede requerir imágenes especiales durante el procedimiento<sup>26</sup>. La anestesia / sedación intravenosa (IV), inhalada o local se utiliza habitualmente para punciones lumbares, y la administración se realiza en un hospital o clínica. Los ASO tienen dificultades para cruzar la barrera hematoencefálica hacia el sistema nervioso central (SNC) donde residen las neuronas motoras<sup>27,28</sup>.

## Oral

La administración oral es una vía de administración en la que se toma un fármaco a través de la boca

## Terapia Génica

La terapia génica es una técnica experimental para tratar o prevenir la enfermedad mediante la inserción de un gen en las células de un paciente<sup>29</sup>.

# Glosario

ASO

Un oligonucleótido antisentido es un polímero de ácido nucleico corto (usualmente de 25 nucleótidos o menos) que se une a la secuencia de ARN específica de un gen diana. Los ASO se producen por síntesis química.

Molécula Pequeña

Una molécula pequeña es un compuesto orgánico de bajo peso molecular que puede unirse y alterar la actividad o función de proteínas, ADN o ARN. La mayoría de los fármacos terapéuticos son pequeñas moléculas. Las moléculas pequeñas se producen por síntesis química.

Sistémico

Sistémico significa que el fármaco se distribuye por todo el cuerpo, incluyendo el SNC, en lugar de restringirse a un solo órgano / tejido. RG7916, branaplam, olexosime, AVXS - 101 y CK - 2127107 tienen distribución sistémica<sup>1,5,7,8,17,23,30</sup>.

SNC solamente

SNC solamente significa que el fármaco se distribuye principalmente en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). La distribución de SPINRAZA está restringida principalmente al 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](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>