

Medikamente für SMA: Ein Überblick und ein Vergleich zugelassener und in der Entwicklung befindlicher Medikamente

Erstellt in Zusammenarbeit folgender Patientenvereinigungen



8. August, 2017

Therapeutische Angriffspunkte bei SMA

Mangel an SMN Protein durch eine SMN1 Gendeletion oder Mutation

Strategie

Funktionsfähiges SMN1 Gen bereitstellen

Mechanismus

Einschleusen eines SMN1 Gens in die Zellen mit Hilfe eines viralen Vektors

Therapie

AVXS-101

Strategie

Hochregulierung der SMN mRNA und des Proteins vom SMN2 Gen

Mechanismus

Eingriff in das Splicing der mRNA vom SMN2 Gen um die Menge des funktionsfähigen Proteins zu steigern

Therapie

SPINRAZA
RG7916
Branaplam

Verlust von Motoneuronen

Strategie

Verlust von Motoneuronen verhindern

Mechanismus

Funktionsfähigkeit der Mitochondrien in Motoneuronen erhalten

Therapie

Olesoxime

Muskelschwäche /Atrophie

Strategie

Muskelkraft und Ausdauer steigern

Mechanismus







Ein Troponinaktivator der schnellen Muskelfasern verstärkt die muskuläre Antwort auf einen Nervenimpuls

Therapie

CK-2127107

Steigerung des SMN Proteins

SMN unabhängig

	 AVXS-101	 SPINRAZA® (nusinersen)	 Branaplam	 RG7916	 Olesoxime	 CK-2127107
Mechanismus	Steigerung des SMN-Proteins			SMN unabhängig		
Strategie	SMN Genersatz	SMN2 Splicing Modifier		Schutz der Nervenzellen	Muskel- aktivator	
Art der Therapie	Gen- therapie	ASO	Kleine Moleküle			
Anwendungsmethode	Intravenös	Intrathekal	Oral			
Dosierung	Einmalige Gabe	4 Anfangsdosen, dann alle 4 Monate	Einmal wöchentlich	Einmal täglich		Zweimal täglich
Verteilung im Körper	Systemisch	Nur im Zentral- nervensystem	Systemisch			
Zur Zeit angewendet bei	Typ I	Für alle Typen zugelassen	Typ I	Typ I-III	Typ II-III	Typ II-IV

Medikament	Klinisches Sicherheitsprofil
AVXS-101 (AveXis)	Die Ergebnisse einer Phase 1-Studie bei SMA Typ I zeigen, dass AVXS-101 offenbar gut vertragen wurde , außerdem zeigte sich ein günstiges Sicherheitsprofil ¹ .
SPINRAZA (Biogen)	SPINRAZA zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil in klinischen Studien der Phase 1 – 3 ^{2,3} .
RG7916 (Roche)	Klinische Studien bei gesunden Freiwilligen und SMA-Patienten zeigten, dass RG7916 in allen verwendeten Dosen sicher war und gut vertragen wurde ^{5,6} .
Branaplam (Novartis)	Gegenwärtig läuft eine Phase 1/2 Studie bei SMA Typ I Patienten, welche die Sicherheit von Branaplam untersucht (LMI070) ⁷ .
Olesoxime (Roche)	In einer Phase 2-Studie bei SMA Typ II und nicht mehr gehfähigen Typ III-Patienten wurde festgestellt, dass Olesoxime bei den in der Studie verwendeten Dosen während der Studiendauer sicher war ⁸ .
CK-2127107 (Cytokinetics)	Es wurden bisher fünf Phase 1-Studien mit CK-2127107 bei gesunden Freiwilligen abgeschlossen. Es ergaben sich keine Sicherheitsbedenken ⁹ .
Medikament	Angewandt bei folgenden SMA Patienten und gegenwärtiger Stand der Entwicklung
AVXS-101 (AveXis)	Es läuft zur Zeit eine Phase 1 Studie bei Typ I-Patienten ¹⁰ ; eine Phase 1-Studie bei Typ II-Patienten mit intrathekalen Gabe und eine Pivotstudie bei Typ I-Patienten mit intravenöser Gabe sind in Planung ¹ . Es ist möglich, dass manche Patienten wegen des Vorhandenseins von Antikörpern gegen das AAV9-Virus nicht mit dieser Gentherapie behandelt werden können ^{10,11,12} .
SPINRAZA (Biogen)	Zugelassen für alle Typen von SMA in den USA, EU, Japan und Kanada aufgrund der Ergebnisse von placebokontrollierten Studien. In einigen Ländern sind Härtefallprogramme für Typ I-Patienten verfügbar ^{13,14,15} .
RG7916 (Roche)	Gegenwärtig in Phase 2-Studien bei Patienten mit Typ I,II und III untersucht ¹⁶ .
Branaplam (Novartis)	Gegenwärtig in einer Phase 1/2-Studie bei Typ I-Patienten untersucht ⁷ .
Olesoxime (Roche)	Eine Phase 2-Studie bei Typ II und III wurde abgeschlossen ⁸ .
CK-2127107 (Cytokinetics)	Gegenwärtig untersucht in einer Phase 2-Studie bei Typ II, III und IV Patienten ¹⁷ .

Glossar

SMN
Hochregulierung

Das Medikament wirkt durch einen Mechanismus, welcher den SMN-Proteinspiegel steigert. SMA wird durch eine zu geringe Menge des SMN-Proteins verursacht.

SMN unabhängig

Das Medikament steigert nicht den SMN-Proteinspiegel. Es hat einen anderen Wirkungsmechanismus.

Einschleusen des
SMN Gens in die
Zelle

Bei AXVS-101 wird ein nicht krankmachendes adeno-assoziiertes Virus (AAV9) verwendet, das ein SMN1-Transgen enthält¹⁸. Das Virus ist so konstruiert, dass es das Gen in die Zelle einschleust, damit dieses dort dauerhaft SMN-Protein herstellt¹⁹.

SMN2 Splicing
Modifizier

SPINRAZA, RG7916 und Branaplam greifen alle in den Spleißvorgang der SMN2 RNA ein, und befördern den Einschluss des Exon 7 in die mRNA, was zu einer Steigerung der Produktion des funktionsfähigen SMN-Proteins führt^{20,21,22,23}.

Schutz der
Nervenzellen

Diese Substanzen sollen Schutz gegen die Degenerierung von Nervenzellen bilden. Olexosime ist eine solche Substanz. Sein Wirkmechanismus ist nicht vollständig verstanden. Er verhindert wahrscheinlich die verstärkte Durchlässigkeit der Membran der Mitochondrien unter Stress^{8,24}. Olesoxime hat keinen Einfluss auf den SMN-Proteinspiegel.

Glossar

Muskelaktivator

CK-2127107 ist ein Troponinaktivator der schnellen Muskelfasern (FSTA), der die Antwort bestimmter Muskelfasern auf einen Nervenimpuls verstärkt²⁵. CK-2127107 steigert nicht den SMN-Proteinspiegel.

Intravenös

IV oder intravenös, d.h. die Gabe eines Medikamentes in eine Vene.

Intrathekal

Bei der intrathekalen Verabreichung wird ein Medikament direkt in die Flüssigkeit gegeben, welche das Rückenmark und das Gehirn umgibt. Es wird eine so genannte Lumbalpunktion durchgeführt, d.h. es wird der Spinalkanal mit einer dünnen Nadel im unteren Rückenbereich punktiert. Diese Prozedur kann zu Kopfschmerzen, Rückenschmerzen oder einem vorübergehenden geringen Austritt von Flüssigkeit führen. Eine Skoliose oder eine Operation der Skoliose kann die Prozedur sehr erschweren und eine Bildgebung während der Prozedur notwendig machen²⁶. Dann kann eine Narkose oder eine Sedierung mit einer Lokalanästhesie notwendig werden. Deswegen sollte die Anwendung in einer Klinik erfolgen. ASOs können die Blut-Hirnschranke nicht überwinden und deshalb ohne Lumbalpunktion das Zentralnervensystem (ZNS) nicht erreichen, in dem sich die Motoneurone befinden^{27,28}.

Oral

Orale Verabreichung bedeutet, dass das Medikament geschluckt wird (oder durch eine PEG-Sonde gegeben).

Gentherapie

Eine Gentherapie ist eine experimentelle Therapie zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit, bei der ein Gen in die Zellen eines Patienten eingeschleust wird²⁹.

Glossar

ASO

Ein **Antisense-Oligonukleotid** ist eine kurze Kette von Nukleinsäuren (meist 25 oder weniger), die an einer ganz spezifischen RNA-Sequenz, welche vom Zielgen gebildet wird, bindet. ASO's werden durch chemische Synthese hergestellt.

Kleine Moleküle

Ein kleines Molekül ist eine organische oder anorganische Verbindung mit geringem Molekulargewicht, die an bestimmte Proteine, DNA oder RNA binden kann und deren Funktion oder Aktivität verändern. Die meisten Medikamente gehören dieser Klasse an. Kleine Moleküle werden durch chemische Synthese hergestellt.

Systemisch

Systemisch bedeutet, dass das Medikament im ganzen Körper, einschließlich des ZNS, und nicht nur in einem Organ oder Gewebe, verteilt wird. RG7916, Branaplam, Olexosime, AVXS-101, und CK-2127107 werden systemisch verteilt^{1,5,7,8,17,23,30}.

Nur ZNS

Nur ZNS bedeutet, dass das Medikament hauptsächlich im **Zentralnervensystem** verteilt wird (Gehirn und Rückenmark). Die Verteilung von SPINRAZA ist hauptsächlich auf das ZNS beschränkt.

Referenzen

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>