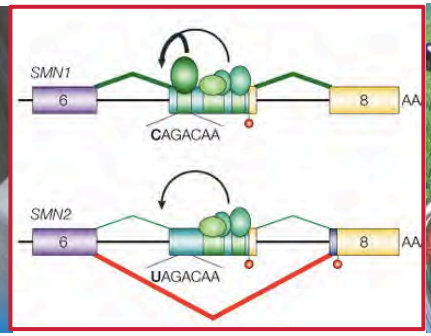
UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG



Medikamentöse Therapie und klinische Studien bei Spinaler Muskelatrophie

Jan Kirschner
Klinik Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

SMA-Symposium 30.09. – 03.10.2016 Hohenroda

Klinische Präsentation

Neonatale Manifestation

Spinale Muskelatrophie Typ I
Beginn in ersten 6 Monaten, freie Sitzen wird nicht erreicht
Floppy infant, kognitiv normal, Areflexie, Faszikulationen

Spinale Muskelatrophie Typ II
Beginn vor 18 Monaten, freies Sitzen, aber kein freies Gehen

Spinale Muskelatrophie Typ III
Freies Gehen wird zumindest vorübergehend erreicht

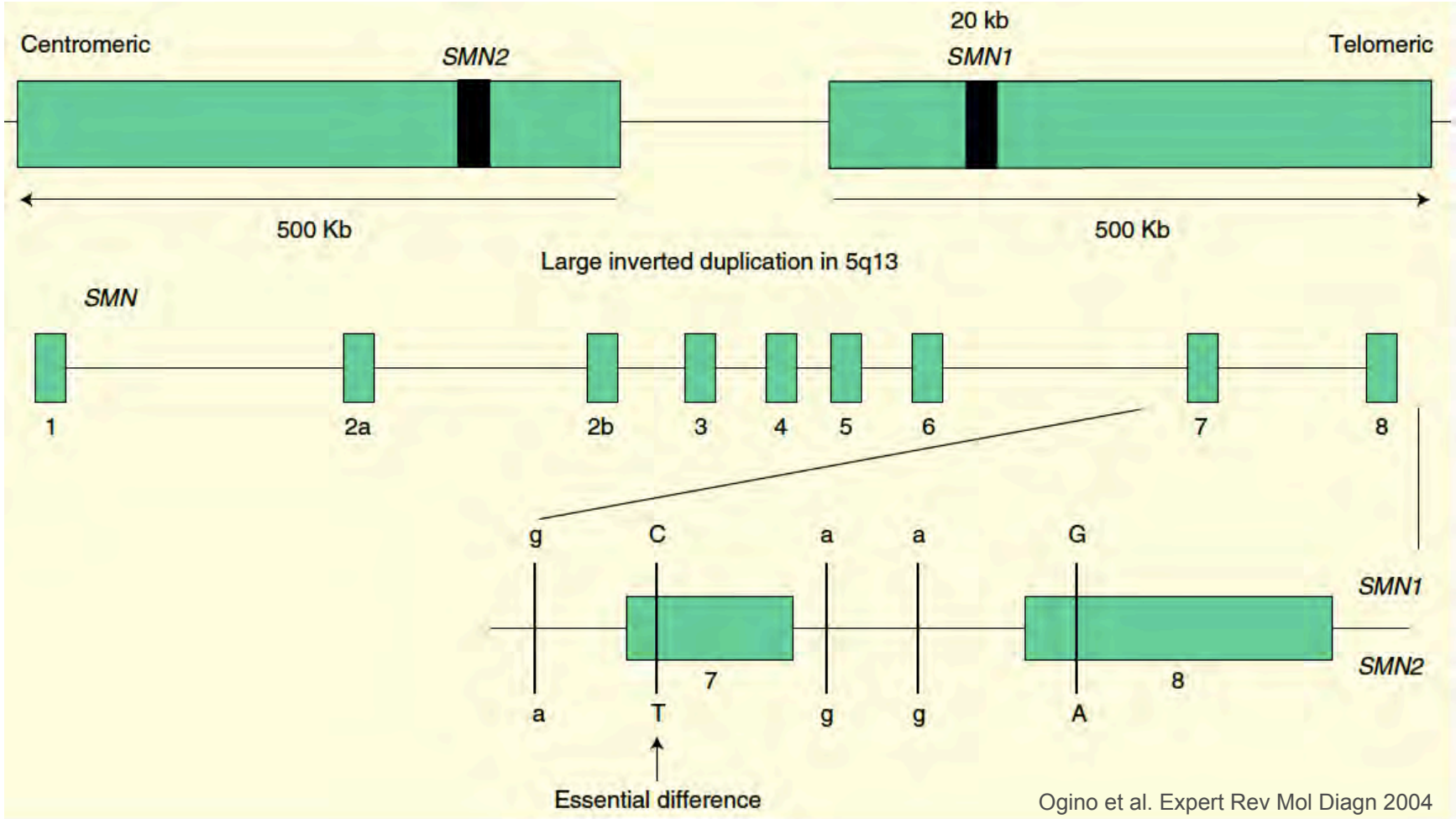
Spinale Muskelatrophoe Typ IV

Genetische Ursachen SMA

Autosomal rezessiv, Ursache ist eine homozygote Deletion des Survival Motor Neuron 1 (*SMN1*) Gens auf Chromoson 5

2% der Bevölkerung sind heterozygot (Anlageträger) für *SMN1* Deletion (1:50), SMA Inzidenz 1:10.000 Neugeborene

Genetische Ursachen SMA



Ogino et al. Expert Rev Mol Diagn 2004

Genetische Ursachen SMA

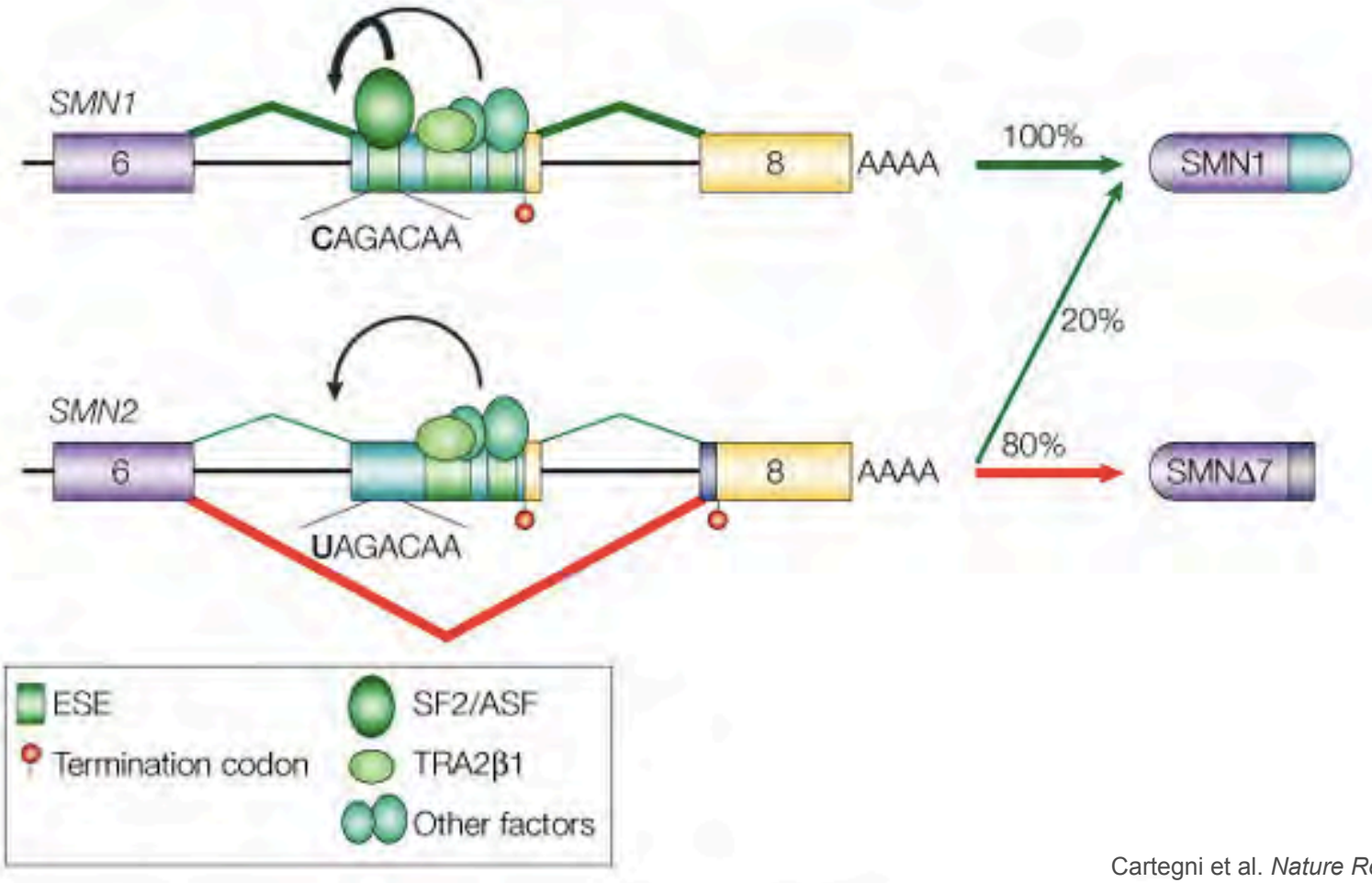
Autosomal rezessiv, Ursache ist eine homozygote Deletion des Survival Motor Neuron 1 (*SMN1*) Gens auf Chromoson 5

2% der Bevölkerung sind heterozygot (Anlageträger) für *SMN1* Deletion (1:50), SMA Inzidenz 1:10.000 Neugeborene

Homologes *SMN2* Gen in direkter Nachbarschaft.

- Beim gesunden hat *SMN2* keine Bedeutung, ca. 5% der gesunden Menschen haben eine homozygote Deletion.
- Bei Patienten mit SMA kann *SMN2* zum teilweisen Rescue führen. Anzahl der SMN2 Kopien korreliert mit dem Schwergrad

Genetische Ursachen SMA



Cartegni et al. *Nature Rev Genet* 2002

Symptomatische Therapie der SMA

Physiotherapie zur Verbesserung der Funktion und Vermeidung von Kontrakturen

Hilfsmittelversorgung zum Erhalt der Mobilität und Pflegeerleichterung

Nichtinvasive Beatmung und Hustenhilfe bei respiratorischer Insuffizienz

Orthopädische Operationen manchmal notwendig zur Behandlung der Skoliose oder von Kontrakturen

Psychosoziale Betreuung des Patienten und der Familie zur Unterstützung und Beratung

Symptomatische Therapie der SMA

Special Issue Article

Journal of Child Neurology
Volume 22 Number 8
August 2007 1027-1049
© 2007 Sage Publications
10.1177/0883073807305788
http://jcn.sagepub.com
hosted at
http://online.sagepub.com

Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy

Ching H. Wang, MD, PhD, Richard S. Finkel, MD, Enrico S. Bertini, MD, Mary Schroth, MD, Anita Simonds, MD, Brenda Wong, MD, Annie Aloysius, MRCSLT, HPC, Leslie Morrison, MD, Marion Main, MCSP, MA, Thomas O. Crawford, MD, Anthony Trela, BS, and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care

Spinal muscular atrophy is a neurodegenerative disease that requires multidisciplinary medical care. Recent progress in the understanding of molecular pathogenesis of spinal muscular atrophy and advances in medical technology have not been gastrointestinal/nutrition, orthopedics/rehabilitation, and palliative care. Consensus was achieved on several topics related to common medical problems in spinal muscular atrophy, diagnostic strategies, recommendations for assessment and monitoring,

Symptomatische Therapie der SMA

Special Issue Article

Consensus Statement
Care in Spinal Muscu

Ching H. Wang, MD, PhD, Richard S. F roth, MD,
Anita Simonds, MD, Brenda Wong, MD, rison, MD,
Marion Main, MCSP, MA, Thomas O. C pants of
the International Conference on SMA St

Spinal muscular atrophy is a neurodegenerative ics/rehabilitation, and pal-
requires multidisciplinary medical care. Recent pr on several topics related to
understanding of molecular pathogenesis of spi muscular atrophy, diagnos-
atrophy and advances in medical technology ha ssessment and monitoring,

Journal of Child Neurology
Volume 22 Number 8
August 2007 1027-1049
© 2007 Sage Publications
10.1177/0883073807305788
http://jcn.sagepub.com
hosted at
http://online.sagepub.com

Medikamentöse Therapieansätze

Vermehrung der Produktion von SMN Protein vom *SMN2*-Gen

- Antisense Oligonukleotide (ISIS-Biogen)
- Medikamente aus dem Screening (PTC/Roche, Novartis

Gentherapie

- AAV9 Virusvektor mit *SMN1*-Gen (AveXis)

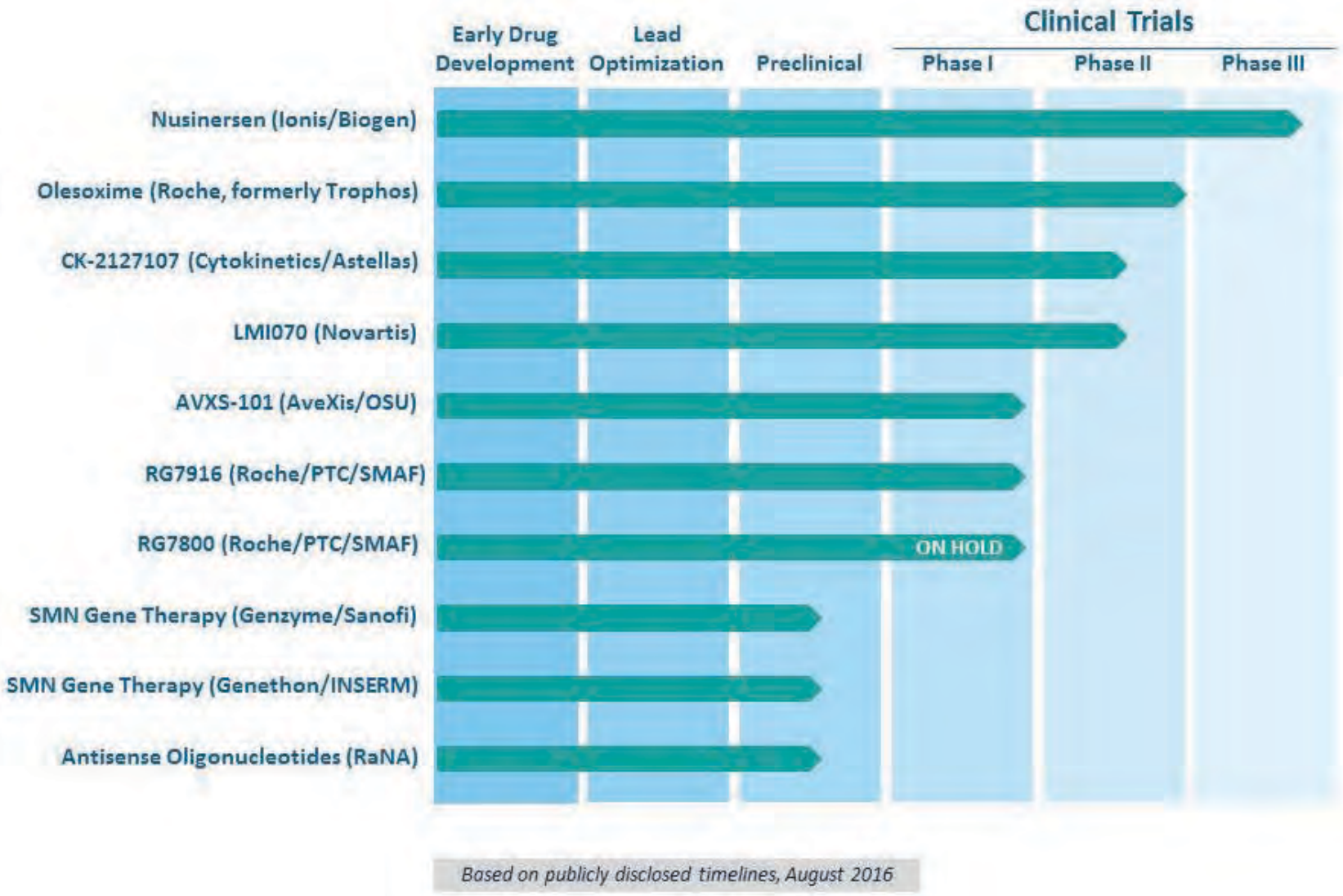
Neuroprotektion

- Olesoxime (Trophos/Roche)

Zunahme der Muskelmasse

- Myostatin-Blockade
- IgF-1 / Wachstumshormon (Kirschner et al.)

Medikamentöse Therapieansätze

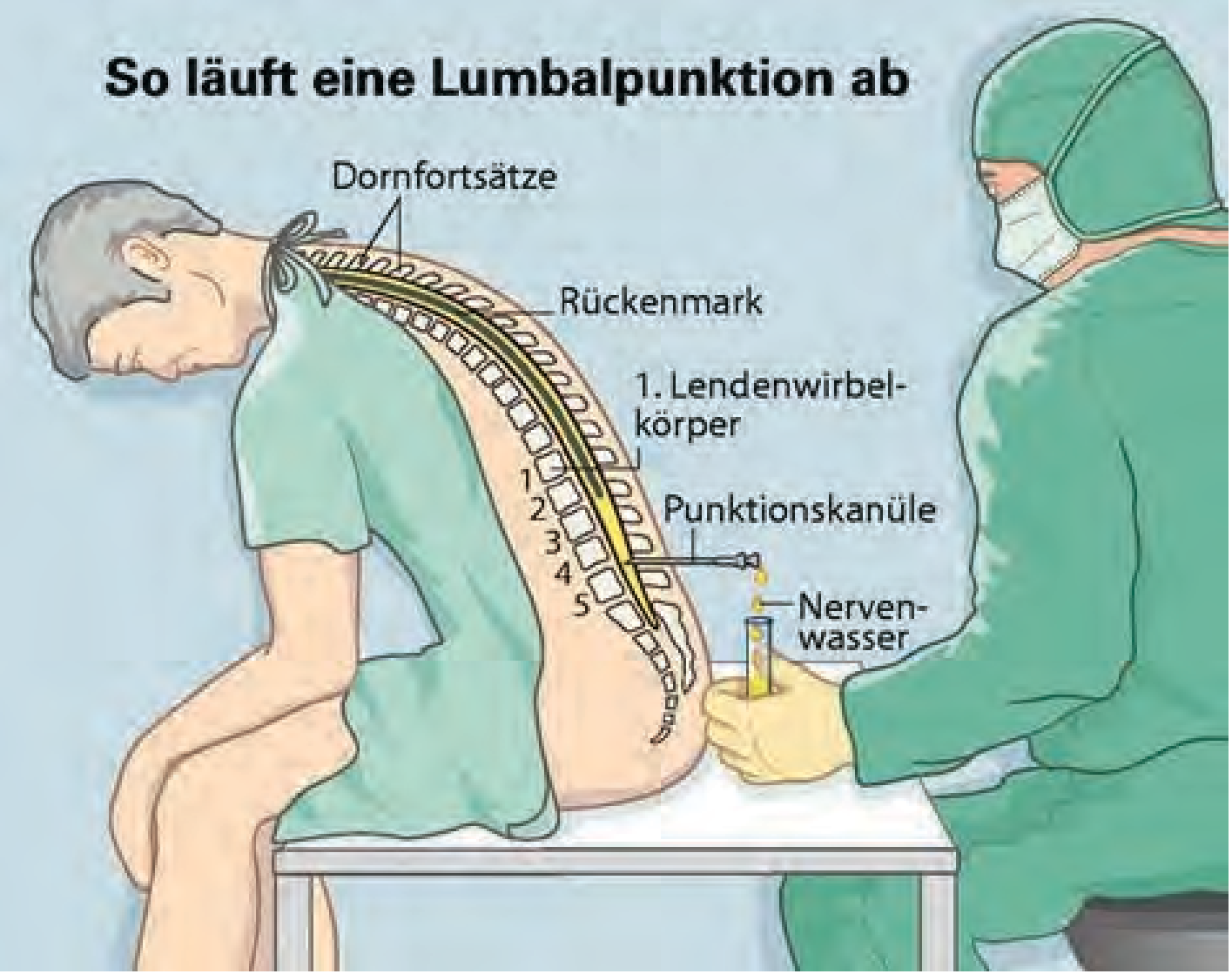


Antisense Oligonukleotide (Ionis/Biogen)

Wirkmechanismus

- Blockade eines starken intronischen Splice Site Silencers
- Vermehrte Integration von Exon 7 in SMN Transkript
- Überschreitet nicht die Blut-Hirn Schranke
- Intrathekale Applikation, HWZ ca. 6 Monate

Nusinersen (Ionis/Biogen)



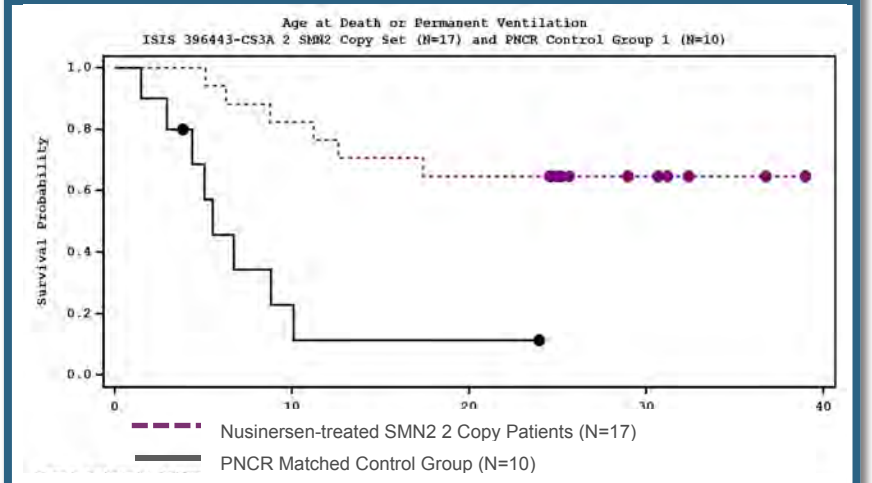
Nusinersen (Ionis/Biogen)

Präsymptomatische Neugeborene	nurture	Biogen
SMA Typ I	**Phase 2 Open Label Study** *(Infants)*	
	endear	Phase 3
	embrace	Biogen
	shine	OLE Study for Phase 3 Studies
SMA Typ II/III	cherish	Phase 3
		Phase 2 Open Label *(Children)*

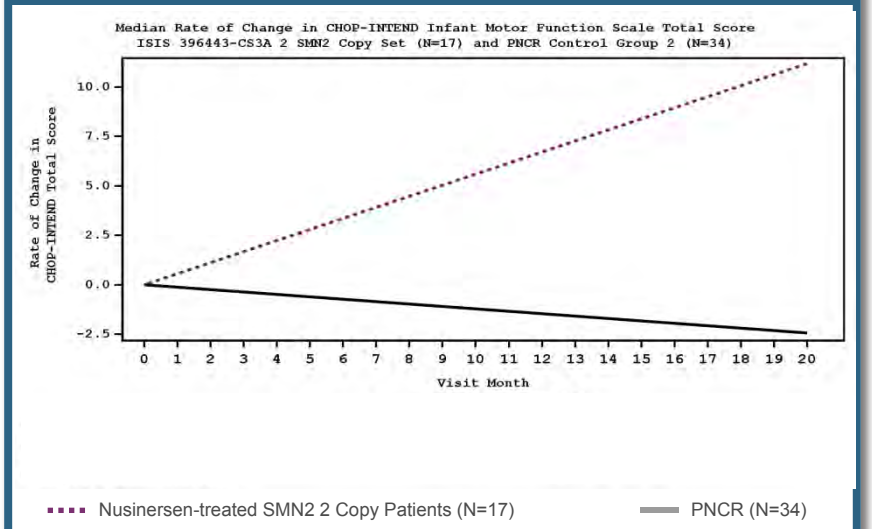
UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Nusinersen (Ionis/Biogen) – bei SMA Typ I

Increased Permanent Ventilation-free Survival



Increases in Disease-specific Motor Function Scores (CHOP INTEND)



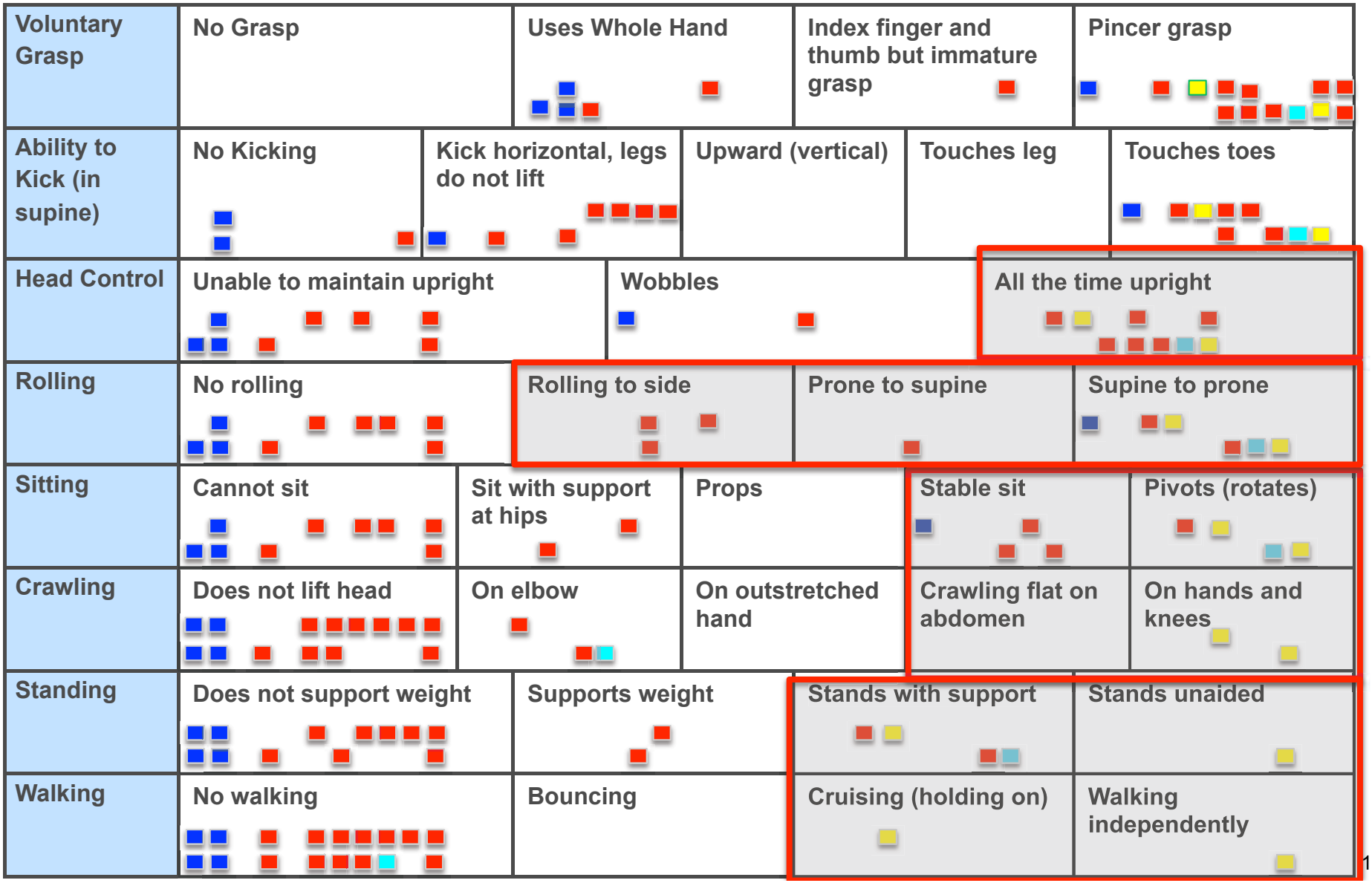
Nusinersen (Ionis/Biogen) – bei SMA Typ I

Baseline **Blue—6 mg, Red—12 mg**

Voluntary Grasp	No Grasp	3 SMN2 copies:	Uses Whole Hand	Index finger and thumb but immature grasp	Pincer grasp 3 SMN2 copies:
Ability to Kick (in supine)	No Kicking	Kick horizontal, legs do not lift	Upward (vertical)	Touches leg	Touches toes
Head Control	Unable to maintain upright		Wobbles		All the time upright
Rolling	No rolling		Rolling to side	Prone to supine	Supine to prone
Sitting	Cannot sit	Sit with support at hips	Props	Stable sit	Pivots (rotates)
Crawling	Does not lift head	On elbow	On outstretched hand	Crawling flat on abdomen	On hands and knees
Standing	Does not support weight		Supports weight	Stands with support	Stands unaided
Walking	No walking		Bouncing	Cruising (holding on)	Walking independently

Nusinersen (Ionis/Biogen) – bei SMA Typ I

Motor Milestones as of January 2016 **Blue—6 mg, Red—12 mg**



Nusinersen (Ionis/Biogen) – bei SMA Typ I

Zwischenauswertung Phase III Studie bei SMA Typ I

- Positive Effekte auf die motorische Entwicklung bei Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu Placebo
- Studie wird vorzeitig beendet und alle erhalten Nusinersen
- Endgültige Auswertung der Studie erfolgt noch

Härtefallprogramm für SMA Typ I in Vorbereitung

- Patienten mit SMA und Symptombeginn vor 6 Monaten
- Medikament wird kostenlos von der Firma Biogen gestellt
- Behandlungskosten werden bei der Krankenkasse beantragt
- Nur bis zur Zulassung des Medikamentes
- Durchführung an den Studienzentren Essen, Freiburg, München

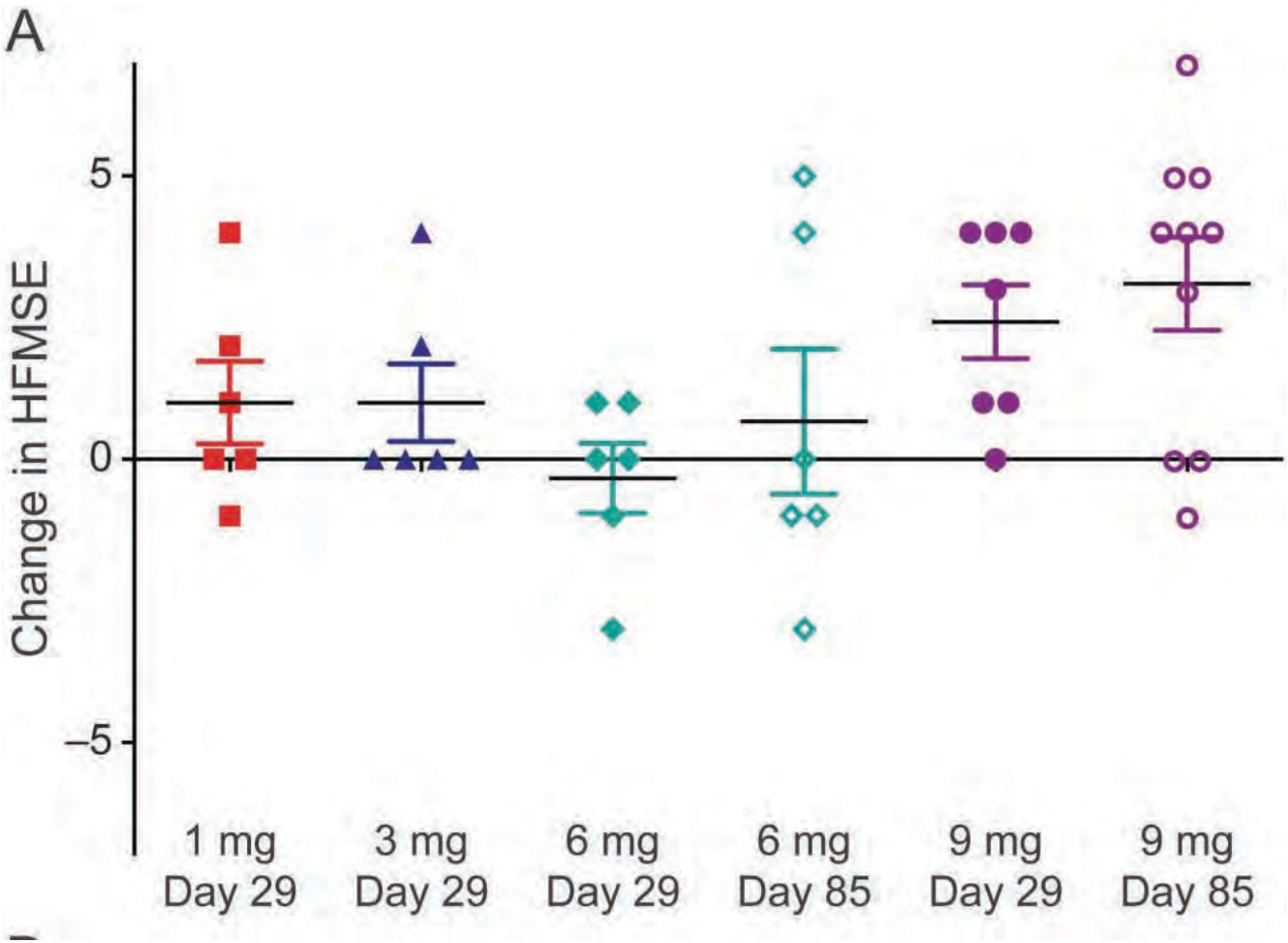
- Lumbalpunktion Tag 1, 15, 30, 60, 180, 300, 420 ...

Nusinersen (Ionis/Biogen) – bei SMA Typ II/III

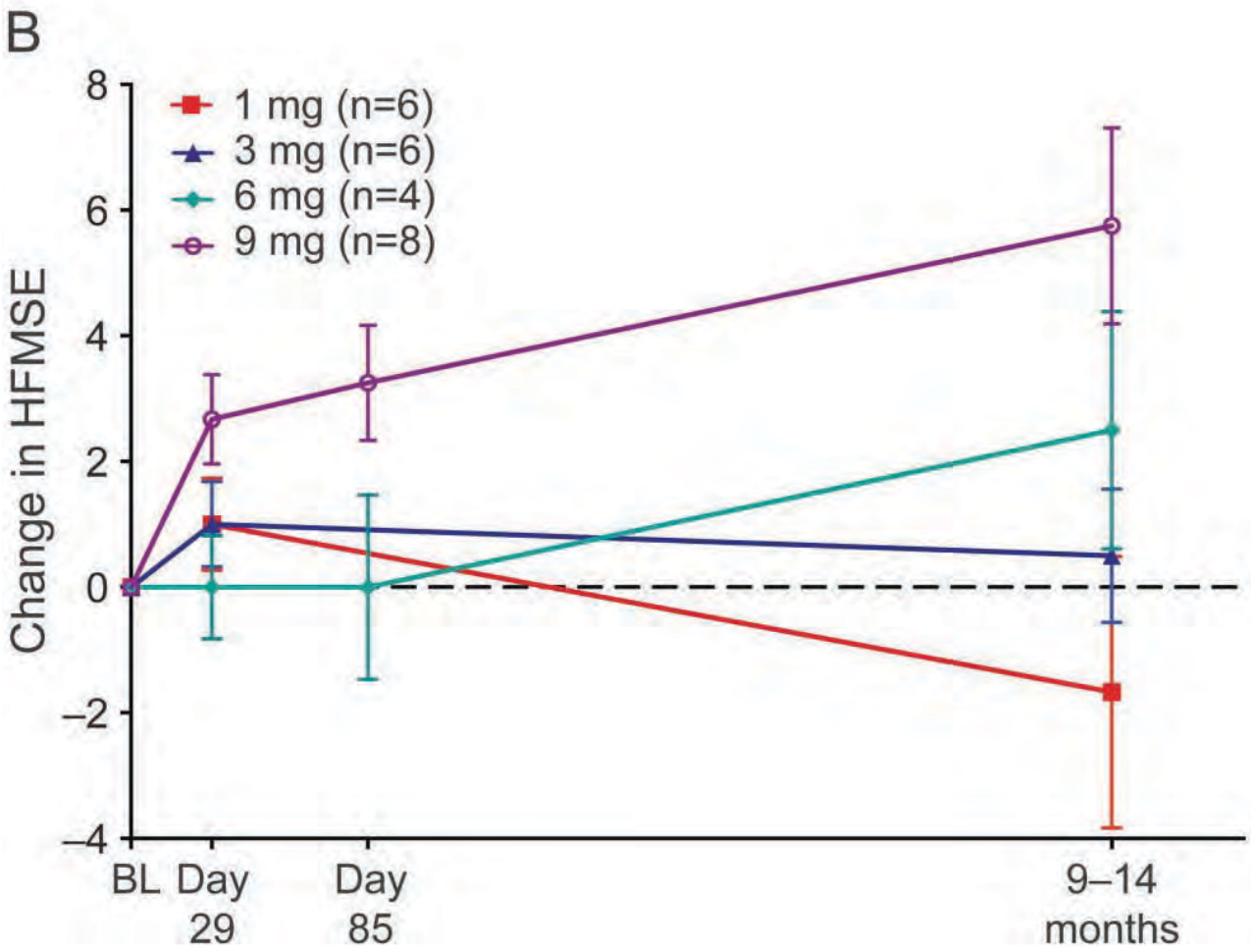
Table 1 Baseline characteristics of study participants

	Total nusinersen (N = 28)	1 mg nusinersen (n = 6)	3 mg nusinersen (n = 6)	6 mg nusinersen (n = 6)	9 mg nusinersen (n = 10)
Age (min-max), y	6.1 (2-14)	7.7 (3-14)	5.3 (4-7)	6.0 (2-12)	5.8 (2-10)
Male, %	39	83	17	17	40
Caucasian, %	82	83	100	83	70
Type 2/3, n	15/13	2/4	3/3	3/3	7/3
Ambulatory, %	36	50	33	33	30
SMN2 copy no. 3/4/5, n	25/2/1	4/2/0	6/0/0	6/0/0	9/0/1

Nusinersen (Ionis/Biogen) – bei SMA Typ II/III



Nusinersen (Ionis/Biogen) – bei SMA Typ II/III



Small molecules

Novartis (LMI070)

- Splicing modifier
- Passiert Bluthirnschranke, orale Gabe
- Positive Daten aus dem Mausmodell
- Phase I Studie bei SMA I
- Kein Einschluss von weiteren Patienten wegen Sicherheitsbedenken

Small molecules

Novartis (LMI070)

- Splicing modifier
- Passiert Bluthirnschranke, orale Gabe
- Positive Daten aus dem Mausmodell
- Phase I Studie bei SMA I
- Kein Einschluss von weiteren Patienten wegen Sicherheitsbedenken

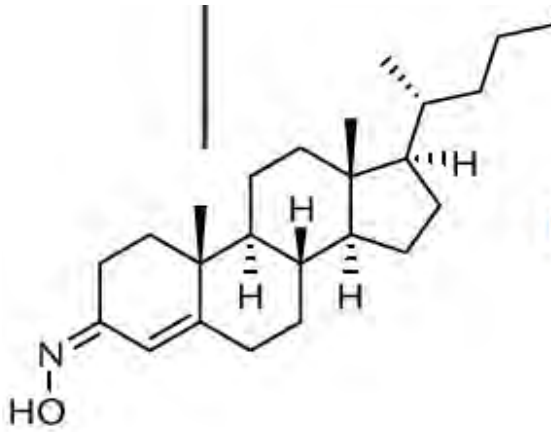
Roche (RG7800 und RG7916)

- Splicing modifier for SMN aus Screening
- Passiert Bluthirnschranke, orale Gabe
- Positive Daten aus dem Mausmodell
- RG7800 gestoppt wegen Sicherheitsbedenken
- RG7916 Studien für SMA Typ I und SMA Typ II/III in Vorbereitung

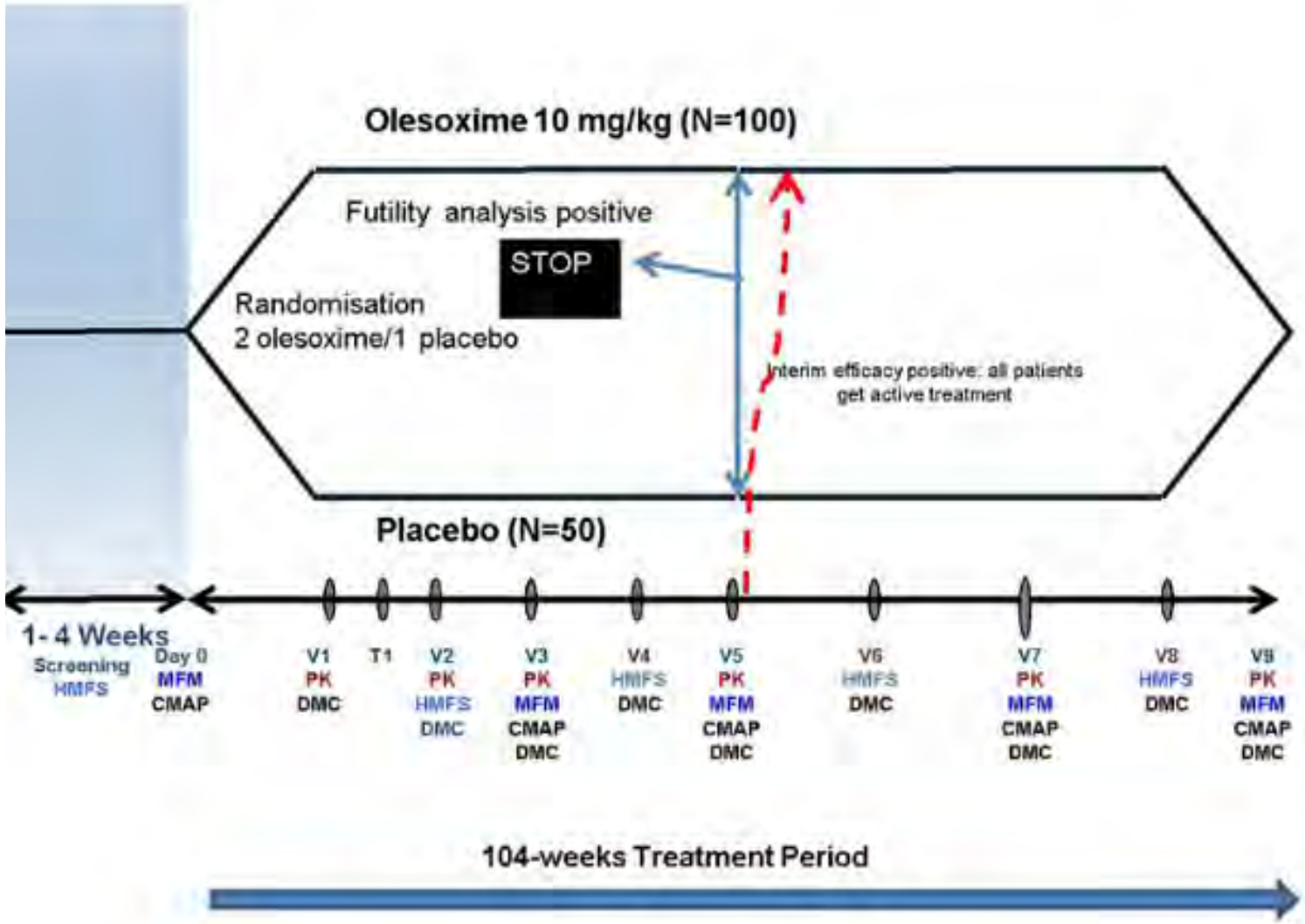
Neuroprotektion Olesoxime (Trophos/Roche)

Wirkmechanismus

- Bindet an Proteine der äußeren Mitochondrienmembran
- Inhibiert Öffnung der „Permeability Transition Pore“ durch Stress
- Verhindert stressbedingten Zelltod von Neuronen in Kultur
- Effektiv im Mausmodell für SMA
- Orale Verabreichung
- Negative Studien bei ALS
- Studien bei SMA mit Unterstützung der AFM



Trophos Phase III Olesoxime



Neuroprotektion Olesoxime (Roche)

Zusammenfassung

- In Bezug auf das primäre Zielkriterium Motor Function Measure (MFM) zeigt Olesoxime bei SMA Typ II und III nach zweijähriger Behandlung einen positiven Effekt im Vergleich zu Plazebo
- Orale Verabreichung, günstiges Nebenwirkungsprofil
- Medikation ist aktuell nur für ehemalige Studienteilnehmer verfügbar (Extensionsstudie OLEOS)
- Für eine Zulassung sind vermutlich weitere Studien erforderlich
- Orphan Drug Designation liegt vor

Zusammenfassung

Es gibt verschiedene neue Therapieansätze zur kausalen Behandlung der Spinalen Atrophie, die sich in der klinischen Erprobung befinden

Zunehmendes Interesse auch der großen Pharmafirmen an Seltenen Erkrankungen

Möglicherweise ist Nusinersen das erste Medikament das zur Behandlung der SMA zugelassen wird.

Weitere möglicherweise wirksame Medikamente befinden sich in der Entwicklung.

Symptomatische Therapie weiterhin sehr wichtig.

Vielen Dank!