

16th

RESEARCH GROUP MEETING

Minneapolis, Minnesota, 21-23 giugno



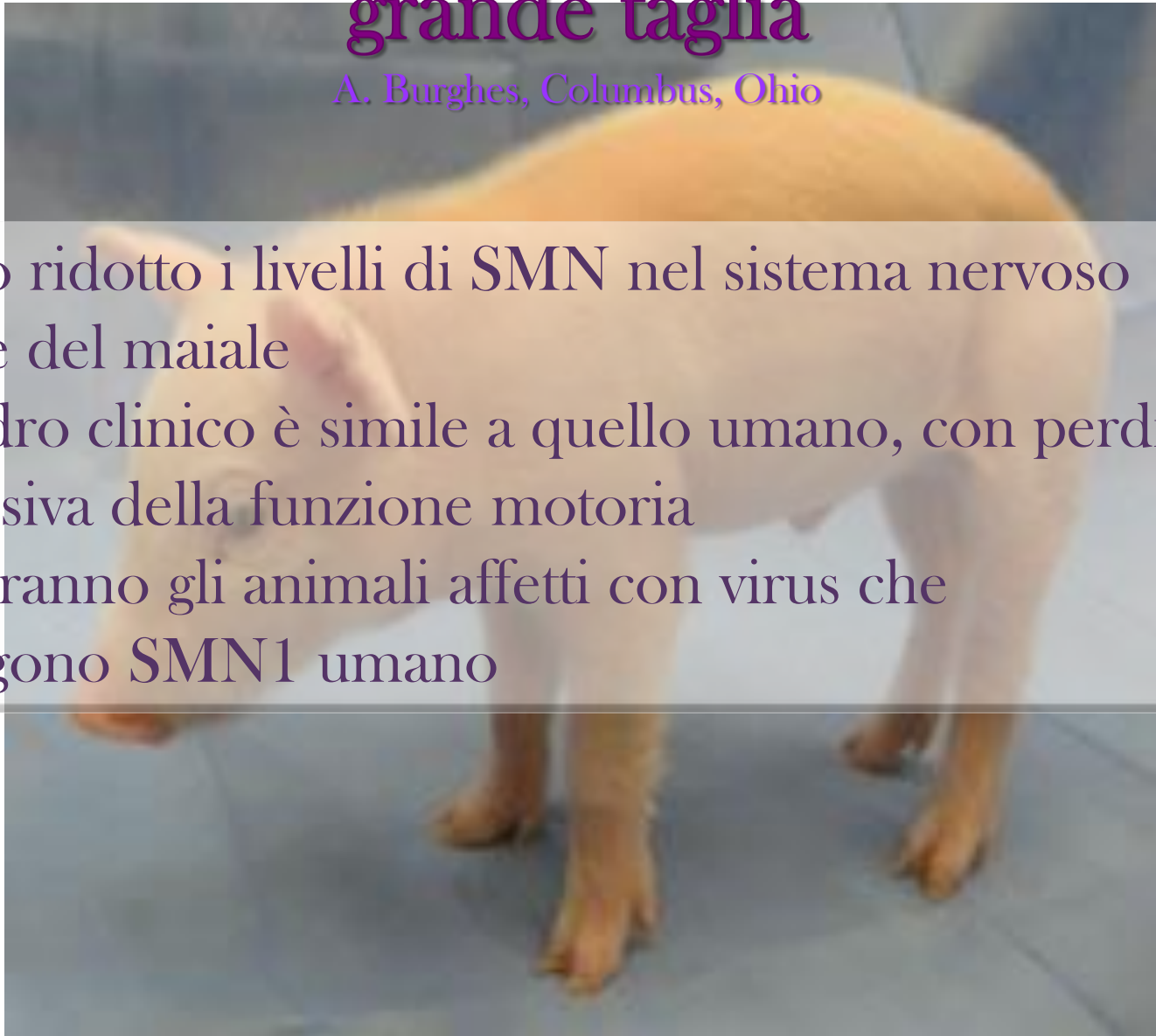
Families of SMA

Support. Research. Hope.

Sviluppo di un modello di SMA di grande taglia

A. Burghes, Columbus, Ohio

- Hanno ridotto i livelli di SMN nel sistema nervoso centrale del maiale
- Il quadro clinico è simile a quello umano, con perdita progressiva della funzione motoria
- Infetteranno gli animali affetti con virus che contengono SMN1 umano






Quando e dove?

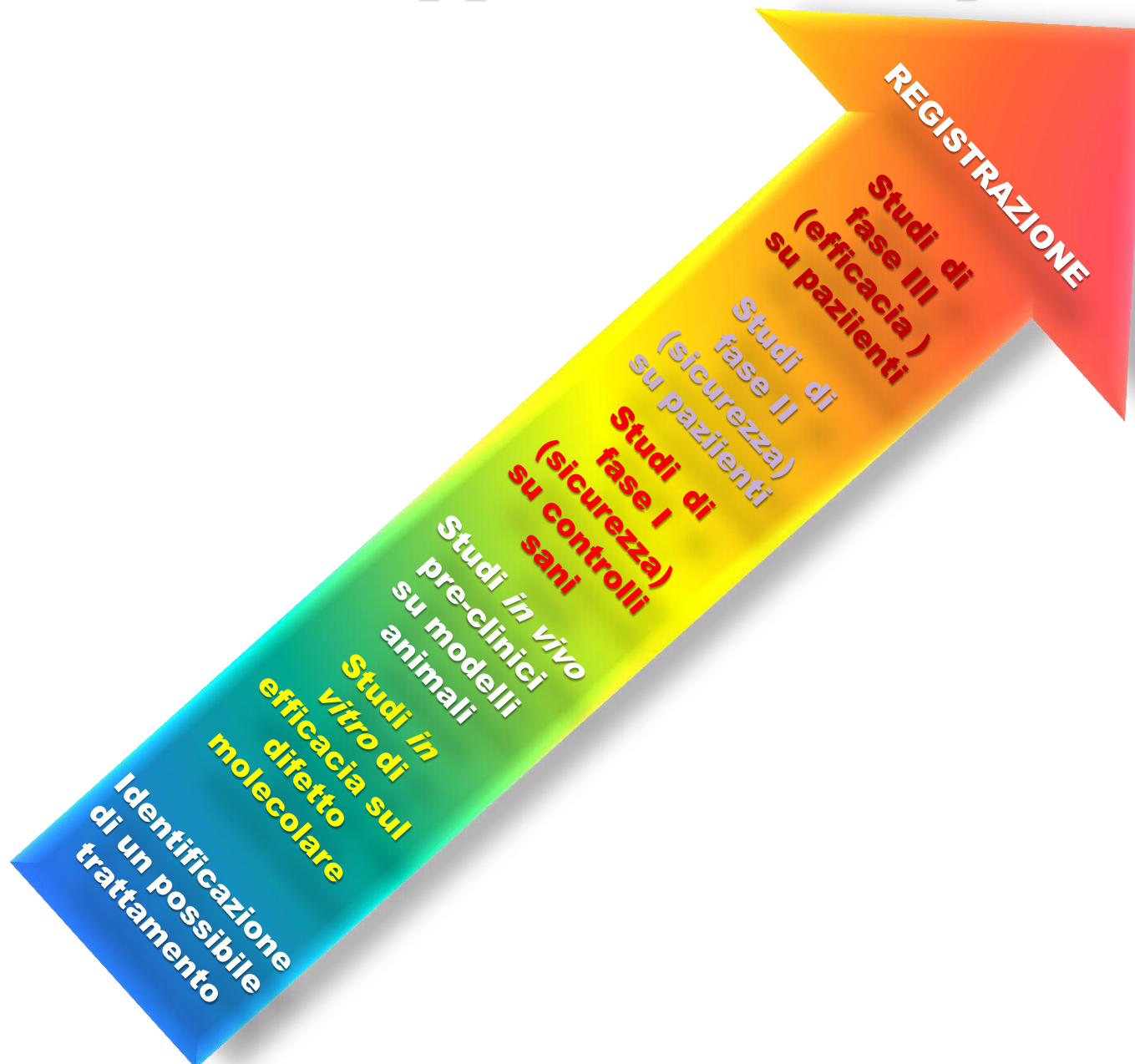
A. Burghes, Columbus, Ohio; C. Lorson, Columbia, Missouri

- La proteina è necessaria in tutti i tessuti
- Anche altre cellule del sistema nervoso centrale, oltre i motoneuroni, causano la malattia
- Le potenziali terapie dovrebbero quindi mirare a correggere SMN anche in altri tipi di cellule
- Quando iniziare? Prima possibile. I migliori risultati nei modelli animali, si ottengono in trattamenti più precoci



Incrementare SMN:
quando e dove?

Lo sviluppo di una terapia...



Sulla base di questo, cosa abbiamo nella SMA?

Piccole molecole

- ▣ Celecoxib
- ▣ Nuove molecole Roche (ex-PTC)
- ▣ Derivati della quinazolina (ex screening Aurora, RG3039)
- ▣ Salbutamolo

Cellule staminali

- ▣ Stem cells, California

Terapia Genica

- ▣ Institute de Myology, Paris
- ▣ Genzyme
- ▣ Ohio University

Oligonucleotidi antisenso

- ▣ ISIS

Celecoxib

A. MacKenzie, Ottawa, Canada

- Nuova molecola che attraversa la barriera emato-encefalica
- Aumenta in vitro i livelli di SMN
- Migliora il quadro clinico dei topi SMA

Studi *in vivo*
pre-clinici su
modelli
animali

Studi *in vitro*
di efficacia
sul difetto
molecolare

Identificazione
di un possibile
trattamento

Nuove molecole Roche

N. Naryshkin, PTC, New Jersey; F. Metzger, Roche, Basel

**Studi di fase
I (sicurezza)
su controlli
sani**

**Studi *in vivo*
pre-clinici su
modelli
animali**

**Studi *in vitro*
di efficacia
sul difetto
molecolare**

**Identificazione
di un possibile
trattamento**

- Inducono la produzione di trascritti e proteina SMN funzionanti
- Aumentano di circa 10 volte la sopravvivenza di topi SMA
- Correggono il difetto “neurologico” dei topi SMA
- Entreranno in fase I l’anno prossimo

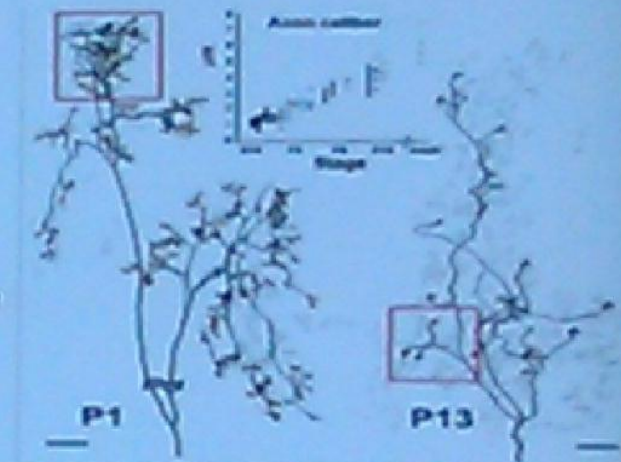
SMN2 splicing modifier treatment of SMN Δ 7 mice

Summary and conclusions

Roche

PTC

- Treatment with SMN2 splicing modifiers partially rescues NMJ denervation of vulnerable muscles in SMN Δ 7 mice
- Treatment with SMN2 splicing modifiers starting on postnatal day 5 partially protects against early motoneuron loss
- Long-term survivors of treatment show similar motoneuron numbers compared to heterozygous mice
- SMN protein is only partially increased in spinal cord by long-term treatment with SMN2 splicing modifiers



Tapia et al., *Neuron* 2012

Data suggest that

- ⇒ SMN is important in the critical phase of NMJ maturation
- ⇒ A partial SMN rescue is sufficient to elicit a major functional benefit
- ⇒ The functional decline after adult treatment off-set has slower kinetics

Derivati della quinazolina (RG3039)

J. Rusche, Repligen, Massachusetts; C.P. Ko, University of Cal, Los Angeles

**Studi di fase
I (sicurezza)
su controlli
sani**

**Studi *in vivo*
pre-clinici su
modelli
animali**

**Studi *in vitro*
di efficacia
sul difetto
molecolare**

**Identificazione
di un possibile
trattamento**

*A che punto è la
collaborazione con
Aurora Biosciences?*

2003





Families of SMA

August 2009



Families of SMA

Support. Research. Hope.

Dear F.D.,

Families of Spinal Muscular Atrophy Receives FDA Orphan Drug Designation For Quinazoline495 For The Treatment of Spinal Muscular Atrophy.

First Time a Novel Therapy Specifically Designed For SMA Has Ever Been Awarded Orphan Drug Status by the FDA.

Families of Spinal Muscular Atrophy announced today that the Office of Orphan Products Development of the Food and Drug Administration (FDA) has granted Orphan Drug Designation to Quinazoline495 for the treatment of Spinal Muscular Atrophy.

This is the first time a new therapy specifically designed for Spinal Muscular Atrophy has ever reached the important stage of being awarded orphan drug status by the FDA. Reaching this key milestone for the first time is a significant step forward for the entire SMA community and signifies the rapid progress being made to develop an effective treatment for this terrible disease.

Conclusions

- Neuromuscular denervation in vulnerable muscles and central synapse loss can be used for evaluating therapeutic efficacy *in vivo*.
- RG3039 shows excellent biodistribution and DepS inhibition *in vivo* and modestly increases full length SMN transcript expression in CNS tissues.
- Severe SMA mice treated with RG3039 show improved motor function and increased survival.
- RG3039 treatment ameliorates peripheral and central synaptic deficits and improves muscle morphology and function in severe SMA mice.
- RG3039 is safe in single-dose studies in healthy human volunteers.
 - Multi-dose studies of daily dosing are planned.

Salbutamolo

F. D. Tiziano, Roma; L. Morandi, Milano

Studi di fase
II (sicurezza)
su pazienti

Studi di fase
I (sicurezza)
su controlli
sani


Studi *in vivo*
pre-clinici su
modelli
animali

Studi *in vitro*
di efficacia
sul difetto
molecolare

Identificazione
di un possibile
trattamento

Cellule staminali

C. Airriess, Stem Cells, California

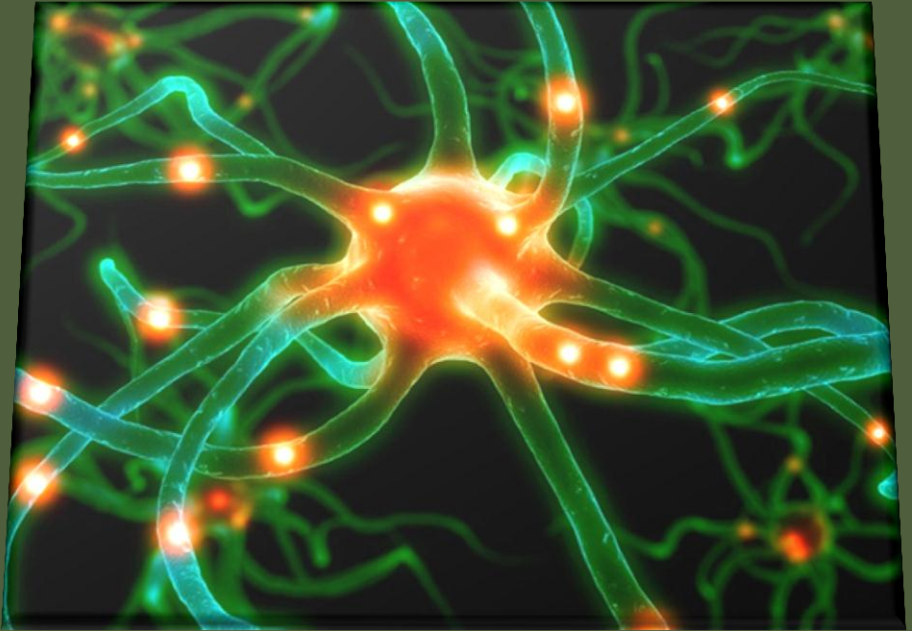
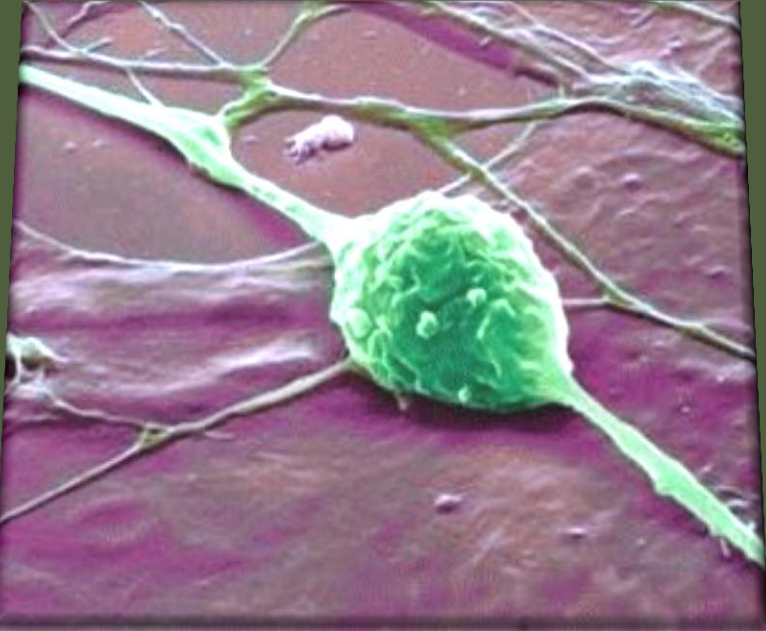


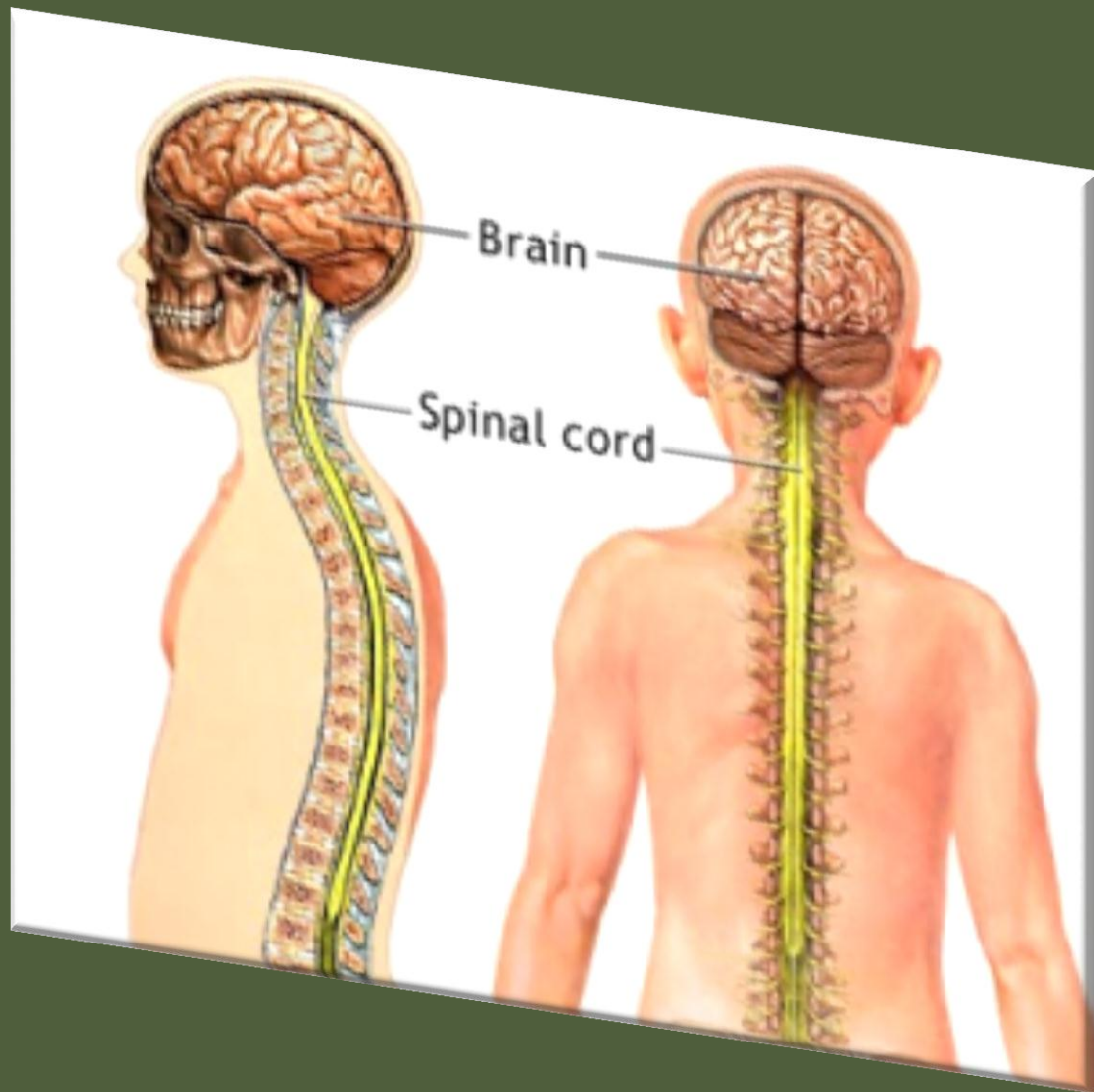
**Studi *in vivo*
pre-clinici su
modelli
animali**

**Studi *in vitro*
di efficacia
sul difetto
molecolare**

**Identificazione
di un possibile
trattamento**

- Cellule staminali embrionali umane, differenziate in motoneuroni
- Trapiantate nel midollo spinale a livello cervicale, migliorano la respirazione di topi SMA (muscoli intercostali)
- Richiedono immunosoppressione





Brain

Spinal cord

California Stem Cell: MotorGraft™

A Stem Cell-Based Transplantation Approach to SMA

Non-clinical *in vitro* efficacy

- High purity population of motor neuron progenitors
- Functional growth factor secretion
- Functional activity
- Functional innervation of muscle

Non-clinical safety

- Tumor formation- NONE
- Pain- NONE
- Biodistribution- NONE
- Toxicity- NONE

Regulatory

US

- Pre-IND process
- IND process
- On clinical hold

UK

- UK scientific advice process
- CTA submission expected Q4 of 2012

From Bench to Bedside

Non-clinical *in vivo* efficacy

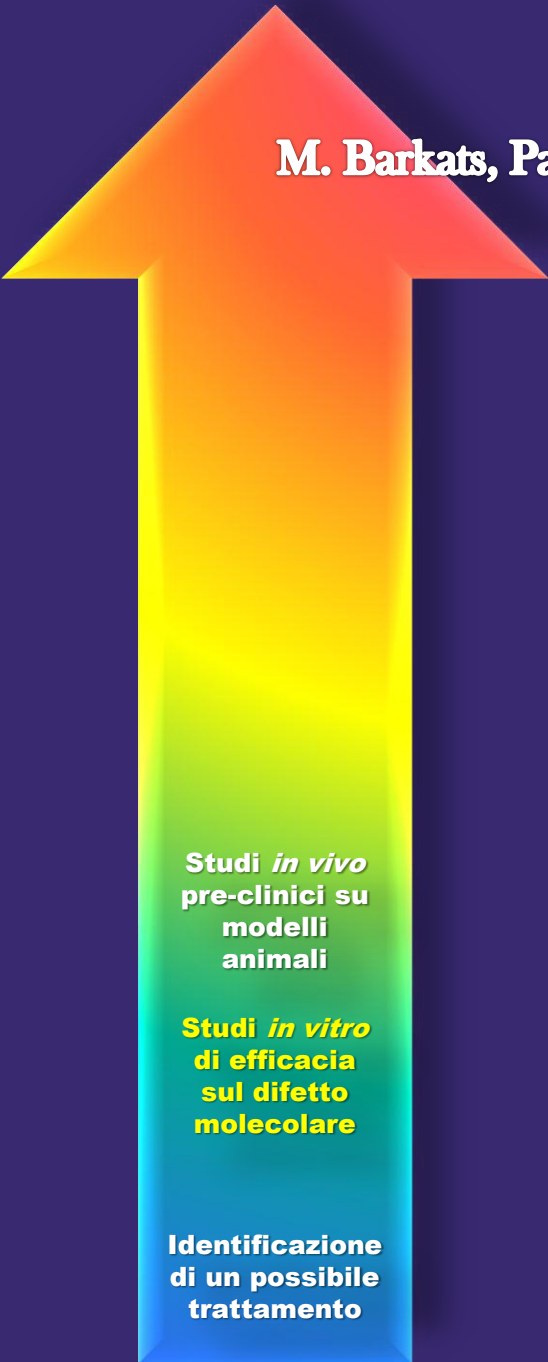
- Cell survival and differentiation
- Neurite branching
- Sparing of endogenous motor neurons
- Prevents synaptic stripping
- Increased muscle mass
- Increased NMJ innervation and maturation
- Increased animal weight
- Improved muscle EMG recordings
- Preservation of muscle function
- Improved respiratory function

Clinical plan

- Focus groups/consultations for trial design and inclusion/exclusion criteria
 - 2-6 mon age SMA Type I
 - ≤ 2 copies SMN2
 - No respiratory need, except noct. BiPAP
 - CMAP 0.2 – 0.5
- Eight patients, T1-T8 bilateral injections
- Primary endpoint: safety
- Secondary endpoints: improved respiration and quality of life

Terapia genica

M. Barkats, Paris; M. Passini, Genzyme, Massachussets; B. Kaspar, Ohio



**Studi *in vivo*
pre-clinici su
modelli
animali**

**Studi *in vitro*
di efficacia
sul difetto
molecolare**

**Identificazione
di un possibile
trattamento**

Terapia genica

M. Barkats, Paris; M. Passini, Genzyme, Massachusetts; B. Kaspar, Ohio

Studi *in vivo*
pre-clinici su
modelli
animali

Studi *in vitro*
di efficacia
sul difetto
molecolare

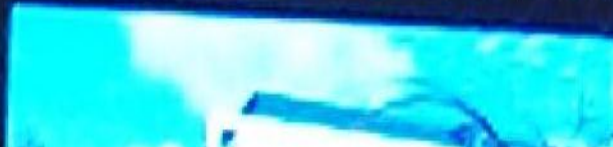
Identificazione
di un possibile
trattamento

- FDA ha sollevato diversi dubbi di sicurezza, legati al dosaggio ed alla modalità di somministrazione
- Somministrazione cerebrale, ridurrebbe la quantità di virus da iniettare
- Però potrebbe essere forse meglio somministrare a tutti i tessuti
- Si producono anticorpi contro i virus usati (AAV9) ma non si sa se blocchino il virus
- Si sono fatti esperimenti su primati non umani per cercare di replicare quanto osservato nel topo
- Manca ancora una scimmia SMA

AAV9-SMN Clinical Trial for SMA type I



- ❖ Optimization of the administration route (ICV/IV ratio), promoters and vector doses in SMNdelta7 mice (→ high therapeutic effect / low vector dose)
- ❖ Pre-PreIND Meeting with Afssaps (Sept 2012)
- ❖ Regulatory toxicity-biodistribution studies in mice/rats
- ❖ Toxicity-biodistribution studies in primates (Mircen, CEA)
- ❖ Phase I/II clinical trial in SMA Type I patients (≈ 2015-16)
- ❖ GLP/GMP vector production (GENETHON - AFM, Evry)



Terapia antisenso

K. Bishop, Isis Pharmaceutical

**Studi di fase
I (sicurezza)
su controlli
sani**

**Studi *in vivo*
pre-clinici su
modelli
animali**

**Studi *in vitro*
di efficacia
sul difetto
molecolare**

**Identificazione
di un possibile
trattamento**

Grazie per la vostra attenzione!!



REGISTRAZIONE

**Studi di fase
III (efficacia)
su pazienti**

**Studi di fase
II (sicurezza)
su pazienti**

**Studi di fase
I (sicurezza)
su controlli
sani**

**Studi *in vivo*
pre-clinici su
modelli
animali**

**Studi *in vitro*
di efficacia
sul difetto
molecolare**

**Identificazione
di un possibile
trattamento**



REGISTRAZIONE

**Studi di fase
III (efficacia)
su pazienti**

**Studi di fase
II (sicurezza)
su pazienti**

**Studi di fase
I (sicurezza)
su controlli
sani**

**Studi *in vivo*
pre-clinici su
modelli
animali**

**Studi *in vitro*
di efficacia
sul difetto
molecolare**

**Identificazione
di un possibile
trattamento**