



# Hinweis zum Dokument

ISIS-Pharma hat die deutsche Übersetzung nicht geprüft. Wir übernehmen keine Gewähr für eventuelle Übersetzungsfehler.

**Vielen Dank für Ihr Verständnis.**

Kontakt: Deutsche Muskelstiftung

Michael Kolodzig

Mail: [info@muskelstiftung.de](mailto:info@muskelstiftung.de)

Internet: [www.muskelstiftung.de](http://www.muskelstiftung.de)

Telefon: +49 7252 973663

# ISIS PHARMACEUTICALS

## ISIS-SMN<sub>Rx</sub> Investor Event

21. März 2013

Folien zum Herunterladen auf: <http://www.isisph.com>

# Zukunftsgerichtete Aussagen – Landessprache

Diese Präsentation enthält zukunftsgerichtete Aussagen zur strategischen Allianz zwischen Isis und Biogen Idec sowie zur Entdeckung, Entwicklung und Wirksamkeit, zum therapeutischen und kommerziellen Potential und zur Sicherheit von ISIS-SMN<sub>Rx</sub>. Alle Aussagen von Isis, in denen Ziele, Erwartungen, finanzielle oder andere Prognosen, Intentionen, Annahmen oder die geplante Kommerzialisierung von KYNAMRO beschrieben werden, sind zukunftsgerichtete Aussagen und mit einem gewissen Risiko verbunden. Solche Aussagen unterliegen gewissen Risiken und Unwägbarkeiten. Dies gilt vor allem für Aussagen, die im Zusammenhang mit der Entdeckung, Entwicklung und dem Vertrieb von für den Menschen sicheren und wirksamen Arzneimitteln und dem Bemühen um eine Kommerzialisierung derartiger Arzneimittel stehen. Die zukunftsgerichteten Aussagen von Isis beinhalten ferner Annahmen, die – falls sie sich nicht verwirklichen lassen oder sich als falsch erweisen – zu Ergebnissen führen können, die sich wesentlich von den Ergebnissen unterscheiden, die direkt oder indirekt in diesen zukunftsgerichteten Aussagen zum Ausdruck gebracht werden. Obgleich die zukunftsgerichteten Aussagen von Isis das nach gutem Glauben getroffene Urteil der Unternehmensleitung widerspiegeln, basieren diese Aussagen ausschließlich auf den Isis zurzeit bekannten Fakten und Gegebenheiten. Aus diesem Grund werden Sie gewarnt, sich auf diese zukunftsgerichteten Aussagen zu verlassen. Diese und andere Risiken im Zusammenhang mit den Entwicklungsprogrammen von ISIS werden ausführlich in dem auf Formular 10-K veröffentlichten Jahresbericht vom 31. Dezember 2012 beschrieben, der bei der Securities and Exchange Commission (SEC) vorliegt. Kopien dieser und anderer Dokumente können vom Unternehmen angefordert werden.

Falls in dieser Pressemitteilung nichts anderes angegeben ist, bezieht sich „Isis“, „Unternehmen“, „wir“, „unser“ und „uns“ auf Isis Pharmaceuticals und seine Tochtergesellschaften.

Isis Pharmaceuticals® ist ein eingetragenes Warenzeichen von Isis Pharmaceuticals, Inc. Regulus Therapeutics™ ist ein Warenzeichen von Regulus Therapeutics Inc. KYNAMRO™ ist ein Warenzeichen von der Genzyme Corporation.

# Programm

4

- **Einleitung:**
  - *Dr. Stan Crooke, CEO & Chairman, Isis Pharmaceuticals*
- **Überblick über die Erkrankung und die Bedürfnisse der Patienten:**
  - *Dr. Richard Finkel, Division Chief, Abteilung für Neurologie, Fachbereich Pädiatrie, Nemours*
- **ISIS-SMN<sub>Rx</sub> – Wirkmechanismus:**
  - *Dr. Frank Bennett, Senior Vice President of Research, Isis Pharmaceuticals*
- **AAN – Phase-1-Daten:**
  - *Dr. Claudia Chiriboga, Außerordentlicher Professor für klinische Neurologie & klinische Pädiatrie, Columbia University Medical Center*
- **Aktuelle Maßnahmen zur Unterstützung der klinischen Entwicklung:**
  - *Dr. Karen Chen, CSO & COO, SMA Foundation*
- **Abschließende Bemerkungen:**
  - *Dr. Stan Crooke*
- **Q&A Panel**

# Teilnehmer

5



**Dr. Stan Crooke**

*CEO and Chairman  
Isis Pharmaceuticals*



**Dr. Richard Finkel**

*Leiter der Abteilung  
für Neurologie  
Fachbereich  
Pädiatrie,  
Nemours Children's  
Hospital  
Orlando*



**Dr. Frank Bennett**

*Sr. VP Research  
Isis Pharmaceuticals*



**Dr. Claudia Chiriboga**

*Außerordentlicher  
Professor für klinische  
Neurologie & klinische  
Pädiatrie, Columbia  
University Medical  
Center*



**Dr. Karen Chen**

*CSO & COO,  
SMA Foundation*

# ISIS-SMN<sub>Rx</sub> bei spinaler Muskelatrophie (SMA)

Schwere genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankung ohne zugelassene Behandlungsmöglichkeit

6

- **SMA ist eine seltene Erkrankung, von der etwa 30.000-35.000 Kinder in den Vereinigten Staaten, Europa und Japan betroffen sind**
  - ▣ Häufigste genetische Ursache für Kindersterblichkeit
  - ▣ Charakterisiert durch progressive Muskelatrophie und Verlust der motorischen Funktionen
- **Verursacht durch genetische Defekte im SMN1-Gen, die zum Mangel an funktionsfähigem SMN-Protein führen**
- **Derzeit keine zugelassene Therapie für SMA**



# ISIS-SMN<sub>Rx</sub>: Gute Verträglichkeit bei Kindern mit SMA

7

- **Offene Einzeldosisstudie der Phase 1 zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von ISIS-SMN<sub>Rx</sub> bei SMA-Patienten von 2-14 Jahren**
  - Teilnehmer: Kinder mit Typ 2 und Typ 3
- **Die intrathekale Anwendung wurde gut vertragen und es gab keinen Anlass für Sicherheitsbedenken**
  - Erste Erfahrung von Isis mit der intrathekalen Anwendung bei Kindern
- **Durchführbarkeit der seltenen Verabreichung nachgewiesen**
  - Arzneimittelkonzentrationen in ZSF und Plasma stimmen mit präklinischen Daten überein und untermauern die seltene Verabreichung (alle 6 bis 9 Monate).
- **Verbesserung des Hammersmith-Scores in der höchsten Dosierung bei einer Anzahl von Kindern beobachtet**
  - Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) zur Bewertung des Ansprechens: 33 Aufgaben zur Prüfung der motorischen Funktion
- **Studie der Phase 1b/2a mit Mehrfachdosierung in Planung**
  - Sicherheitsstudie zur Unterstützung der zulassungsrelevanten klinischen Studie an Typ-2-/Typ-3-Patienten soll 2014 beginnen

# Überblick über die Erkrankung und die Bedürfnisse der Patienten

8



## **Richard Finkel, M.D.**

*Leiter der Abteilung für Neurologie  
Fachbereich Pädiatrie,  
Nemours Children's Hospital  
Orlando*

# ISIS-SMN<sub>Rx</sub> – Wirkmechanismus

9

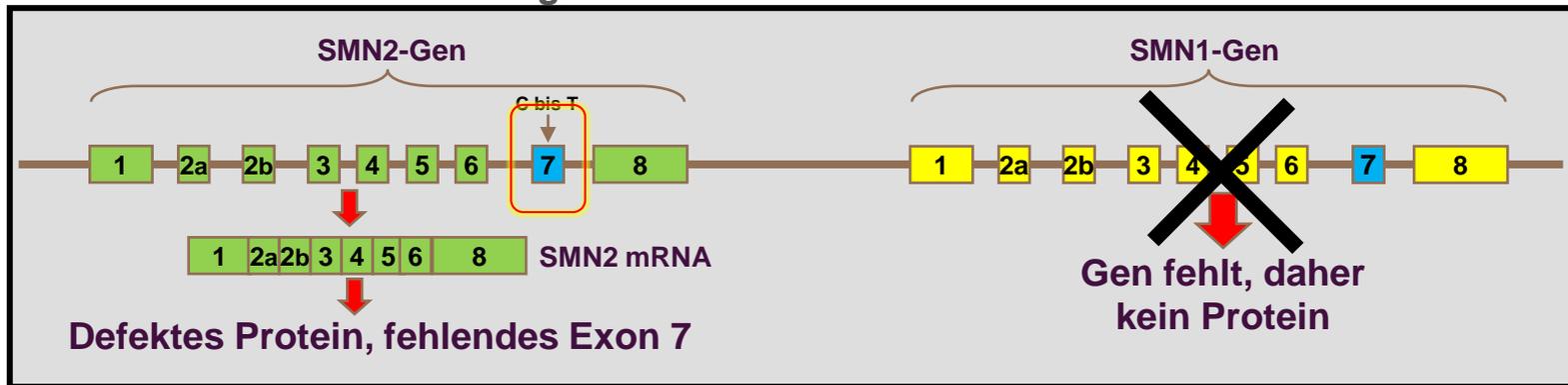


**Frank Bennett, Ph.D.**

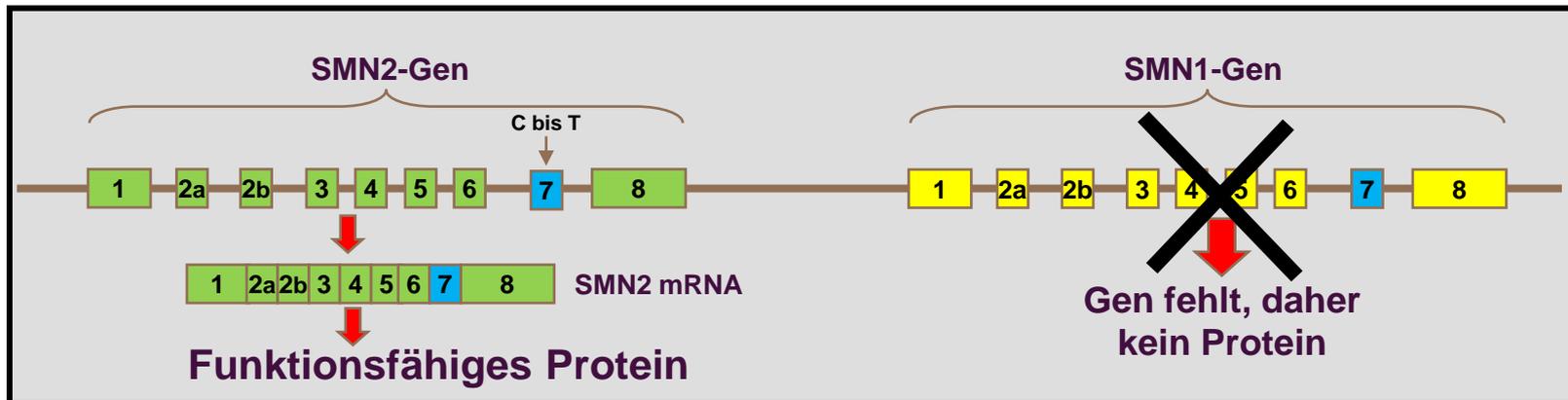
*Senior VP of Research, Isis Pharmaceuticals*

# Therapeutische Antisense-Strategie für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie

- Die Ursache der spinalen Muskelatrophie (SMA) ist der Verlust des Gens SMN1
- Der Mensch besitzt eine zweite Kopie des Gens, das durch fehlerhaftes RNA-Splicing ein defektes Protein erzeugt

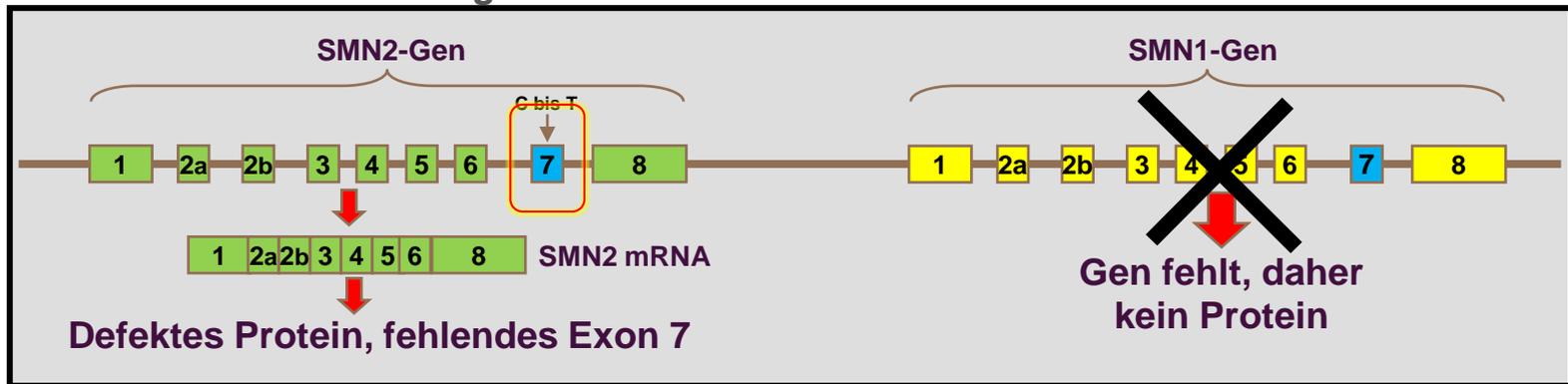


*Unser Antisense-Wirkstoff korrigiert das gestörte Splicing, was in erkrankungsspezifischen Tiermodellen zur Produktion eines funktionsfähigen Proteins führt*

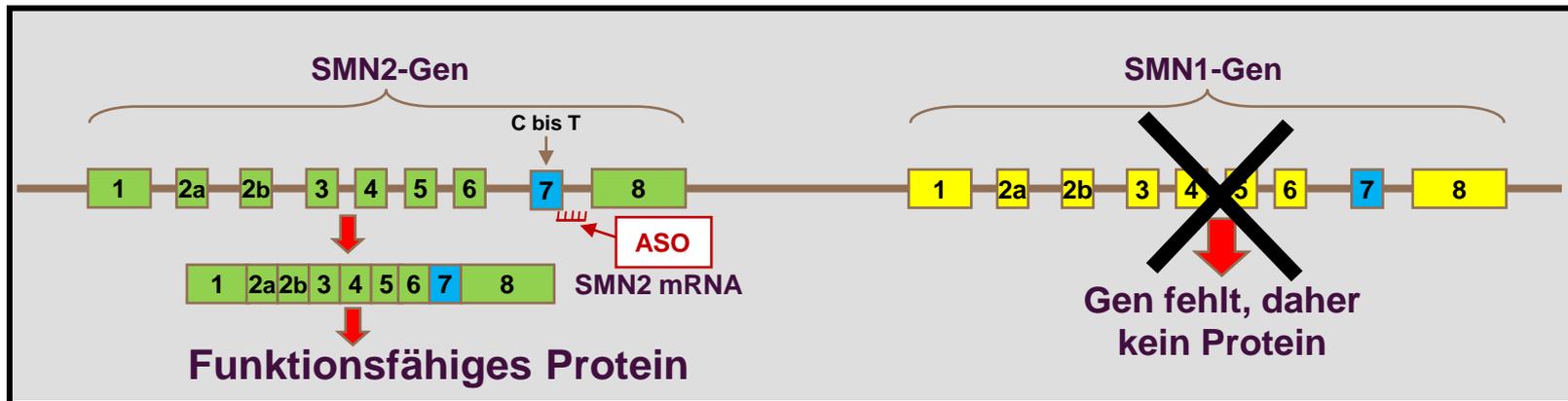


# Therapeutische Antisense-Strategie für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie

- Die Ursache der spinalen Muskelatrophie (SMA) ist der Verlust des Gens SMN1
- Menschen besitzen eine zweite Kopie des Gens, das durch fehlerhaftes RNA-Splicing ein defektes Protein erzeugt



*Unser Antisense-Wirkstoff korrigiert das gestörte Splicing, was in erkrankungsspezifischen Tiermodelle zur Produktion eines funktionsfähigen Proteins führt*

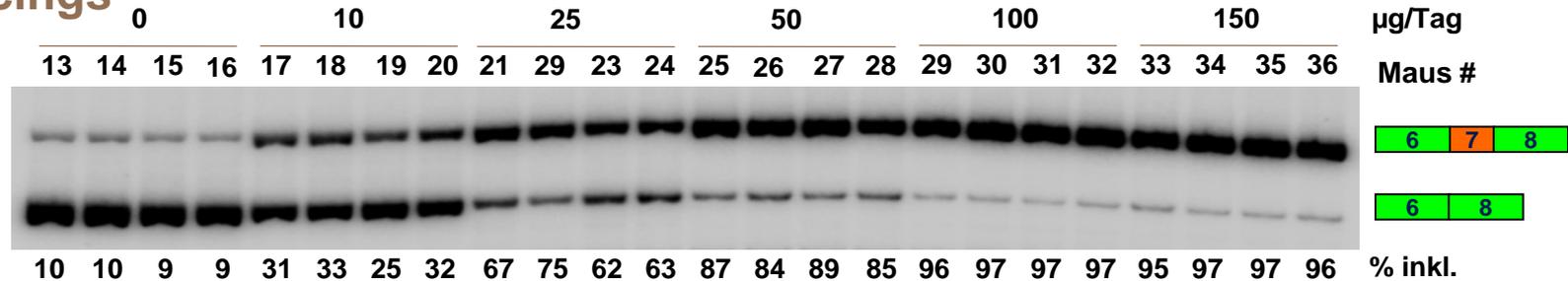




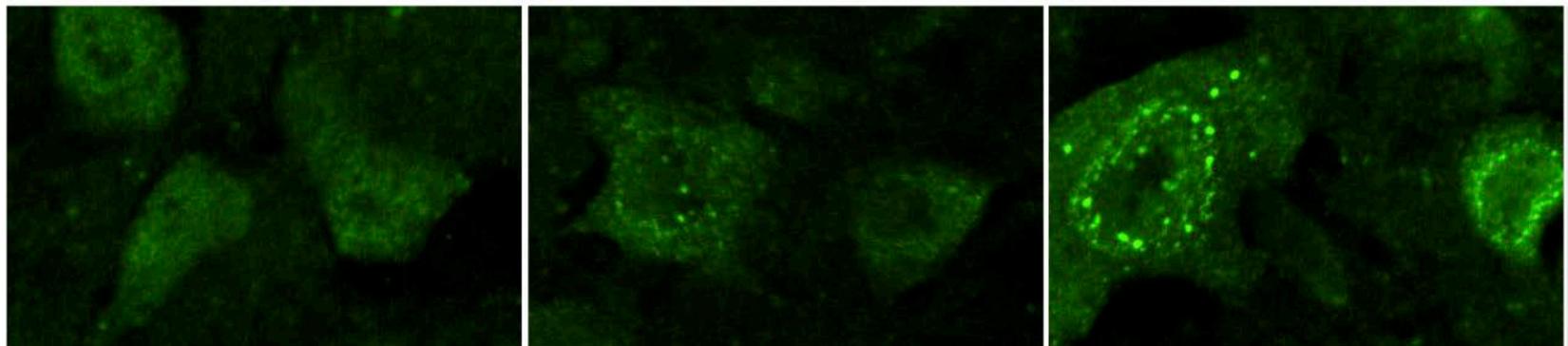
# ISIS-SMN<sub>Rx</sub> – vermehrte Einbeziehung von Exon 7 des SMN2-Gens und erhöhte Produktion des SMN-Proteins im Rückenmarksgewebe der Maus

13

Bindung von ASO an SMN führt zu dosisabhängigem Anstieg des SMN2-Splicings



Anstieg des SMN-Proteins in den motorischen Neuronen des Rückenmarks von Mäusen nach Gabe von ISIS-SMN<sub>Rx</sub>



0 µg

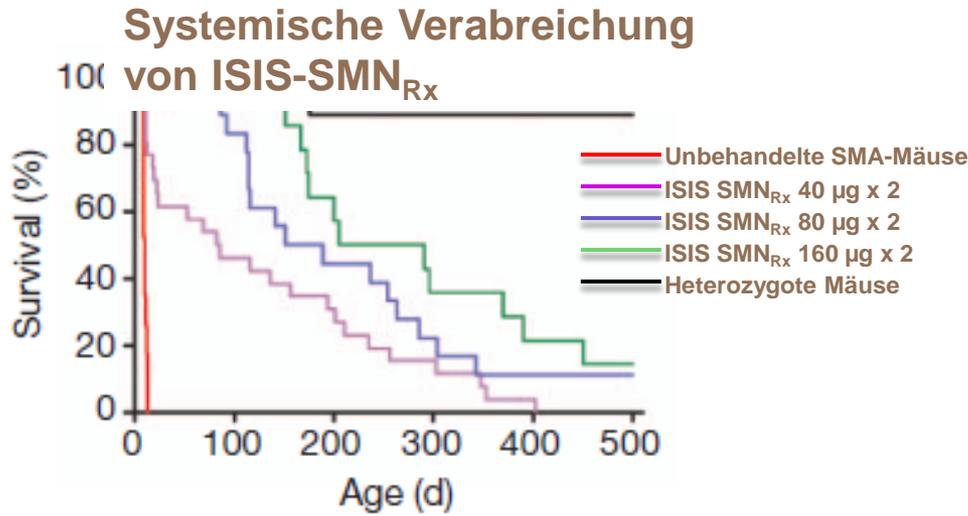
10 µg

50 µg

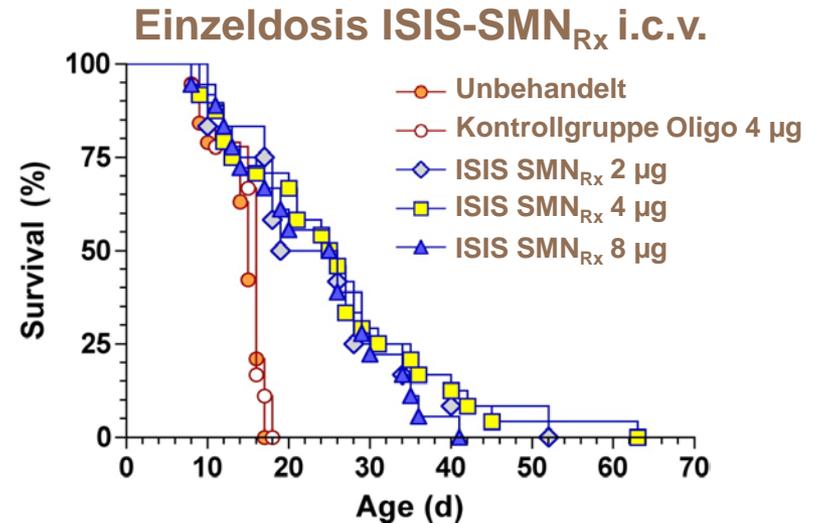
# Systemisches $ISIS\ SMN_{Rx}$ hat umfassende Auswirkungen auf das Überleben

Einzelndosis i.c.v. verdoppelt Überleben im SMA-Modell

14



Hua et al. Nature 478:123, 2011



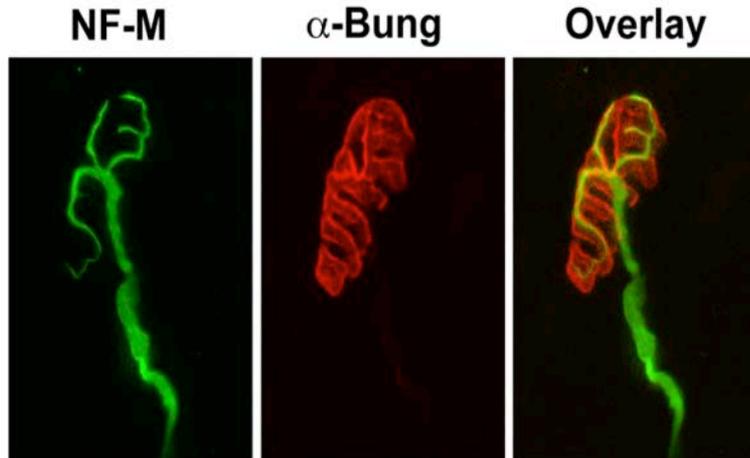
Passini et al. Science Trans. Med. 3:72ra18, 2011

- $ISIS-SMN_{Rx}$  wirkt im ZNS und im umgebenden Gewebe und verlängert so das Überleben in Mausmodellen für schwere SMA
- Mäuse mit schwerer SMA zeigen pathologische Veränderungen im umgebenden Gewebe, die das Überleben beeinträchtigen (z. B. Kardiomyopathie)
- Diese Veränderungen treten bei SMA-Patienten selten auf

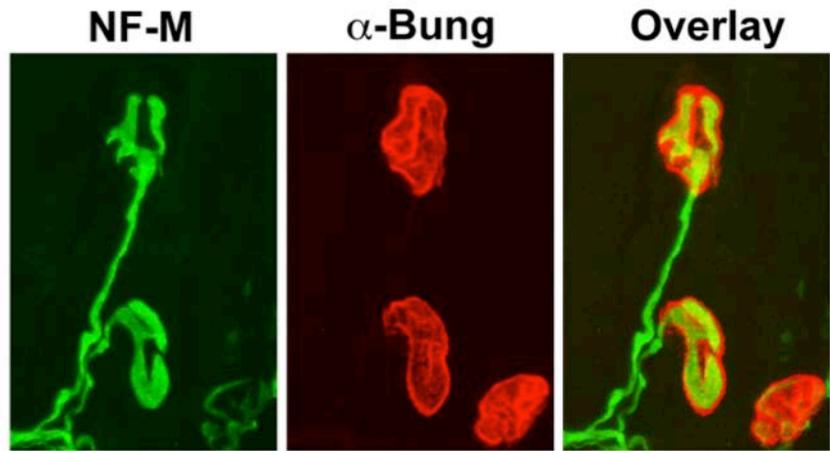
# Vergleich der neuromuskulären Verbindung bei gesunden und SMA-Mäusen

15

Normale neuromuskuläre Verbindung



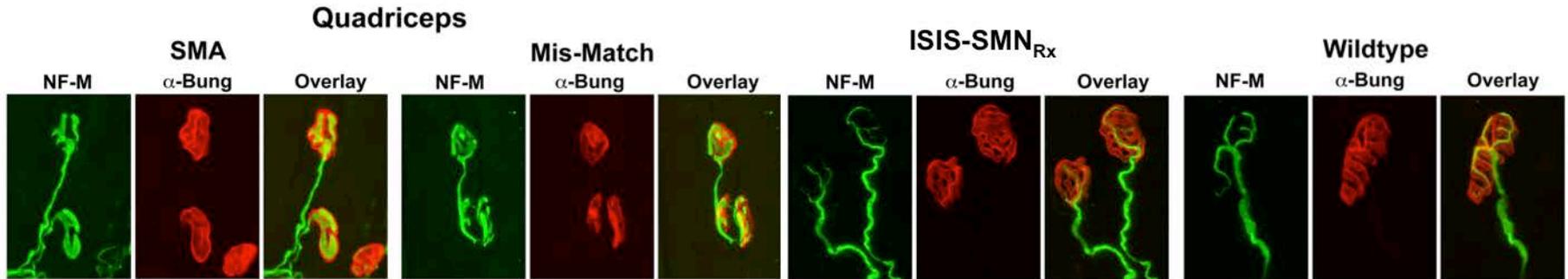
Neuromuskuläre Verbindung bei SMA-Mäusen



# ISIS-SMN<sub>Rx</sub> erhält die Neuronen- und Muskelfunktion in einem Mausmodell für SMA

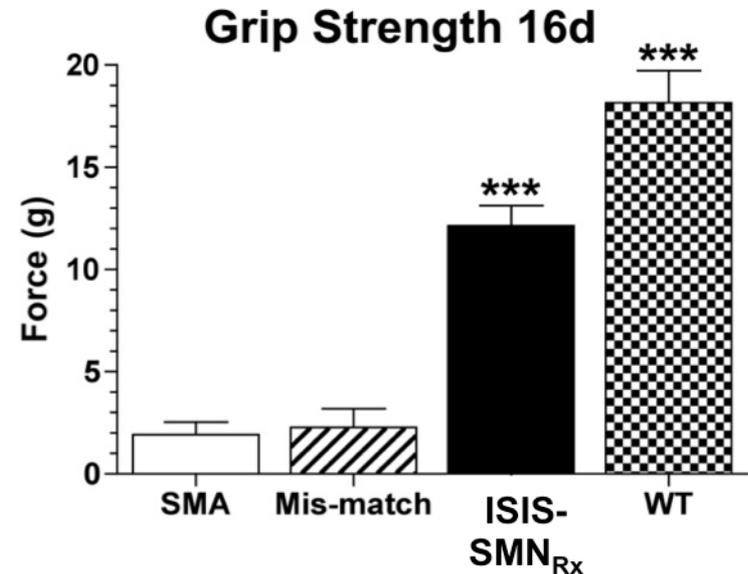
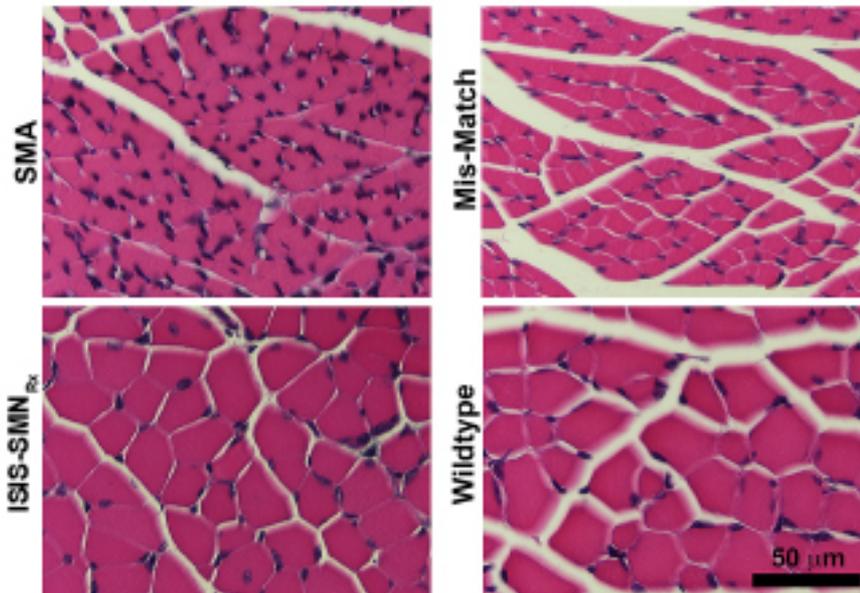
16

## Bindung von ASO an SMN erhält die neuromuskulären Verbindungen



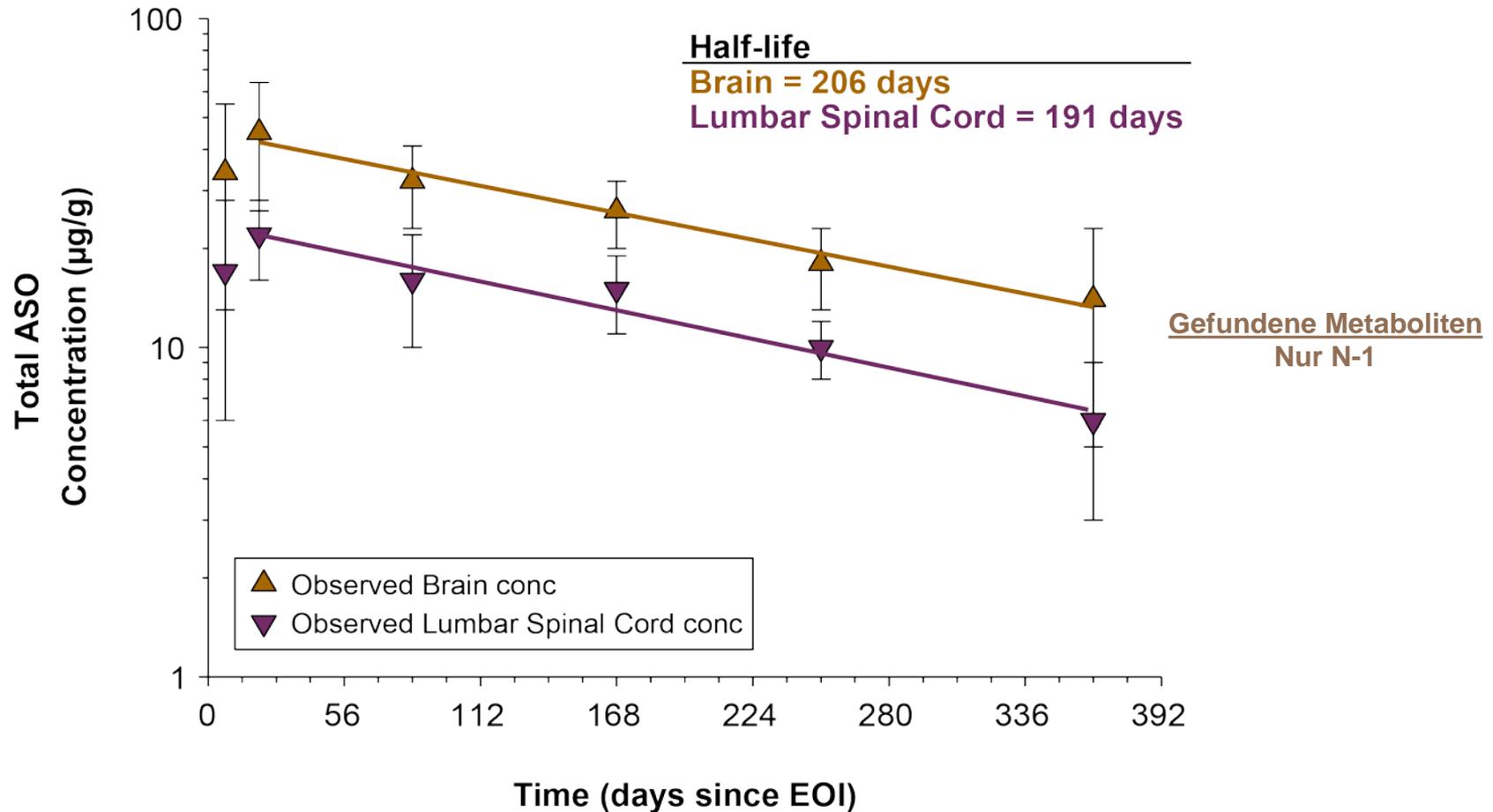
## Bindung von ASO an SMN erhält die Muskelfasergröße

Quadriceps



# ISIS-SMN<sub>Rx</sub> zeigt in präklinischen Studien eine verlängerte Halbwertszeit im ZNS-Gewebe

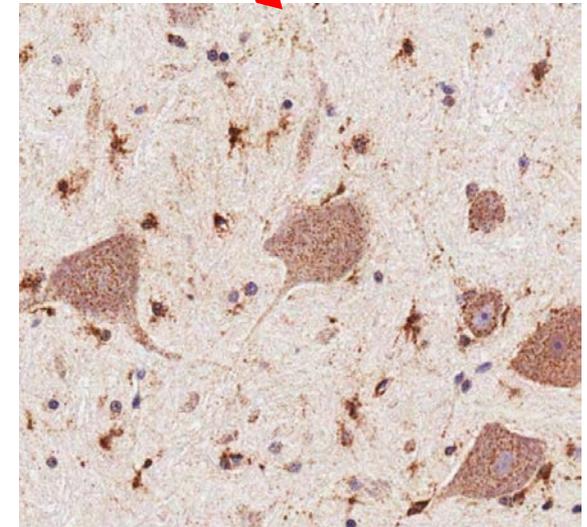
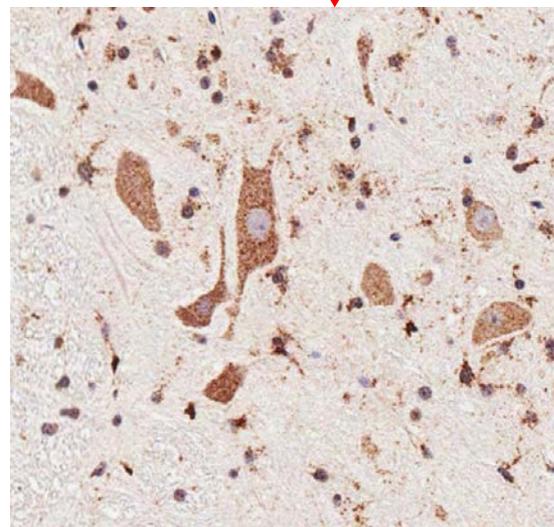
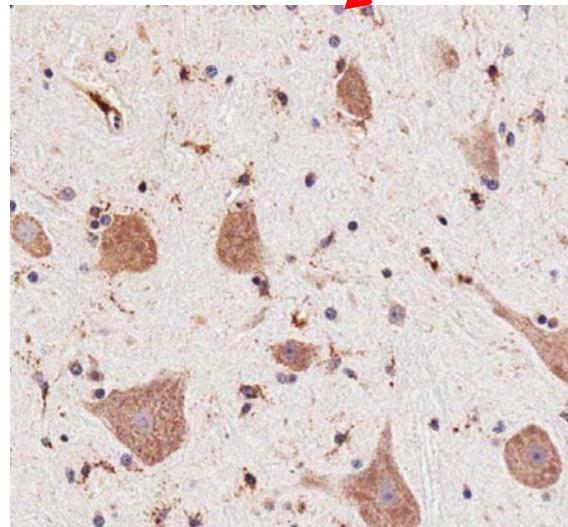
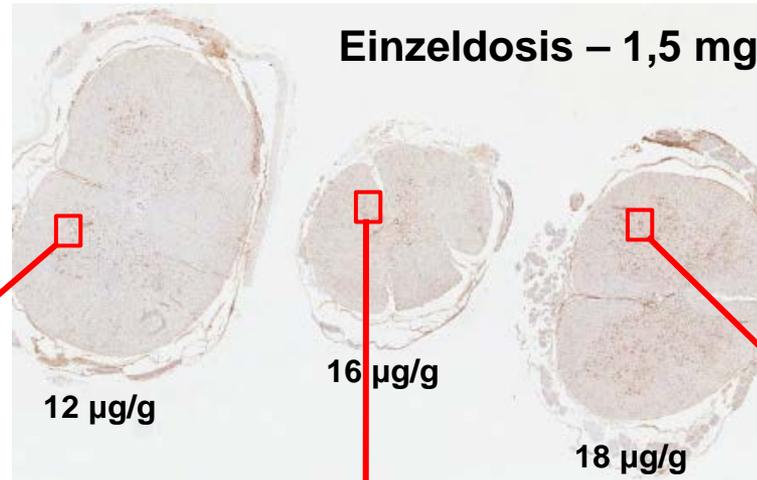
17



# Bei nichtmenschlichen Primaten führte eine einzelne intrathekale Bolusinjektion zur Akkumulation von Antisense-Oligonukleotiden in motorischen Neuronen und Glia im gesamten Rückenmark

18

*Wirkstoffkonzentration im Gewebe: 1 bis 10 µg/g Gewebe*



# Schlussfolgerungen zu den präklinischen Ergebnissen von ISIS-SMN<sub>Rx</sub>

19

- ISIS-SMN<sub>Rx</sub> ist das erste Arzneimittel zur Korrektur genetischer Defekte bei SMA (in klinischen Studien an SMA-Patienten)
- Gut untersuchter Wirkmechanismus in Tiermodellen
- Überzeugendes präklinisches Datenpaket unterstützt Prüfung an Patienten
- Lange Halbwertszeit im ZNS-Gewebe bei Tieren untermauert Potential für seltene (alle 6 bis 9 Monate) intrathekale Injektionen

# ISIS-SMN<sub>Rx</sub>: Konsortium von Mitarbeitern und Unterstützern

20

## Mitarbeiter

*Cold Spring Harbor Labs*

Dr. Adrian Krainer

Dr. Yimin Hua



Cold Spring Harbor Laboratory



SMA  
FOUNDATION



# AAN-Präsentation: ISIS-SMN<sub>Rx</sub> in Phase 1 bei Kindern mit SMA

21



**Claudia Chiriboga, M.D., M.P.H.**

*Außerordentlicher Professor für klinische Neurologie  
& klinische Pädiatrie ,  
Columbia University Medical Center*

# Aktuelle Maßnahmen zur Unterstützung der klinischen Entwicklung

22



**Karen Chen, Ph.D.**

CSO & COO

*SMA Foundation*

# Abschließende Bemerkungen

23



**Stan Crooke, M.D., Ph.D.**  
*CEO and Chairman, Isis Pharmaceuticals*

# ISIS-SMN<sub>Rx</sub>

Rascher Marktzugang

24

- Orphan-Arzneimittel (USA und EU) mit Fast-Track-Status (USA)
- Studie der Phase 1b/2a mit Mehrfachdosierung bei Kindern mit SMA noch im Gang
- Zwei zulassungsrelevante Studien für 2013/Beginn 2014 geplant
  - Studie der Phase 2/3 - Beginn im Säuglingsalter
    - Primäre Endpunkte: Überleben und Zeit bis zur Progression (Langzeitbeatmung) – *geprüft und befürwortet durch US- und EU-Behörden*
  - Studie der Phase 2/3 – Beginn im Kindesalter
    - Primärer Endpunkt: HFMSE-Score – *geprüft und befürwortet durch US- und EU-Behörden*
- Einreichung und Markteinführung innerhalb der nächsten fünf Jahre möglich

# Q&A

25



**Dr. Stan Crooke**

*CEO and Chairman  
Isis Pharmaceuticals*



**Dr. Richard Finkel**

*Leiter der Abteilung  
für Neurologie  
Fachbereich  
Pädiatrie,  
Nemours Children's  
Hospital  
Orlando*



**Dr. Frank Bennett**

*Sr. VP Research  
Isis Pharmaceuticals*



**Dr. Claudia Chiriboga**

*Außerordentlicher  
Professor für klinische  
Neurologie & klinische  
Pädiatrie, Columbia  
University Medical  
Center*



**Dr. Karen Chen**

*CSO & COO,  
SMA Foundation*