



Hinweis zum Dokument

ISIS-Pharma und Dr. Chiriboga haben 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

Internet: www.muskelstiftung.de

Telefon: +49 7252 973663

Ergebnisse einer offenen Dosiseskaltationsstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie zur Dosisfindung einer intrathekalen Einzelgabe von ISIS-SMN_{Rx} bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie

Chiriboga, Claudia¹; Swoboda, Kathryn²; Darras, Basil³; Iannaccone, Susan⁴; Montes, Jacqueline¹; Rausch, Nicole²; Parad, Rebecca³; Johnson, Shanda⁴; De Vivo, Darryl¹; Norris, Dan⁵; Alexander, Katie⁵; Bennett, C. Frank⁵; Bishop, Kathie⁵

1 – Columbia University Medical Center; 2 – University of Utah;
3 – Boston Children's Hospital; 4 – UT Southwestern Medical Center;
5 – Isis Pharmaceuticals, Inc.

SMA: Häufigste genetische Ursache der Kinder- und Säuglingssterblichkeit

2

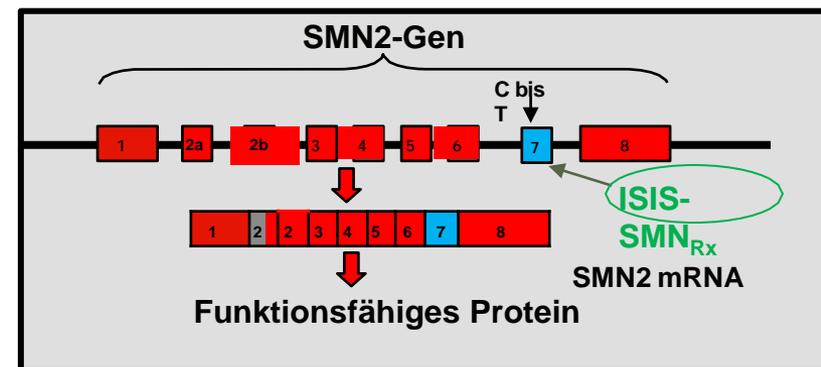
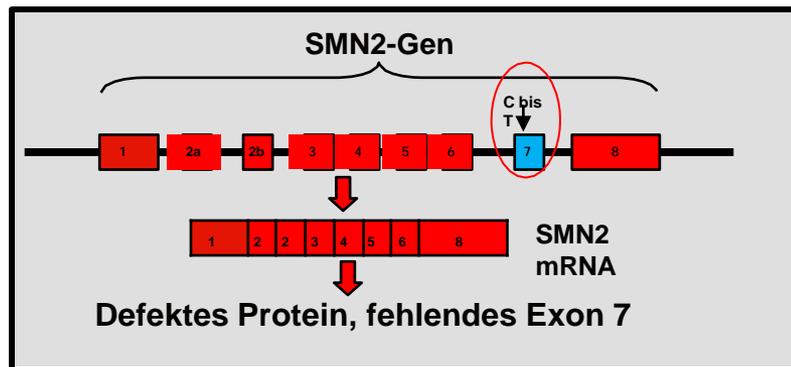
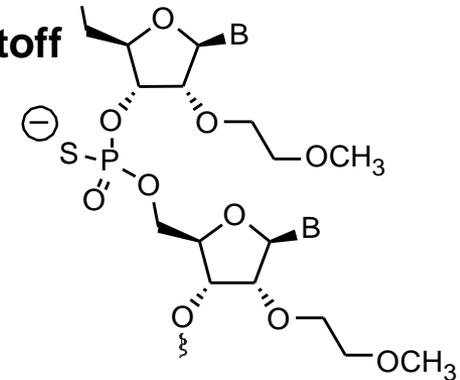
- **Schwere neuromuskuläre Erkrankung, gekennzeichnet durch:**
 - Verlust der motorischen Neurone im Rückenmark, Muskelatrophie und Verlust der motorischen Funktion
 - Schätzungsweise mehr als 30.000 Patienten in den USA, Europa, Japan
- **Die Erkrankung wird durch Verlust oder Mutation im SMN1-Gen (autosomal-rezessive Vererbung) verursacht**
- **Der Mensch besitzt ein zweites Gen (SMN2), das aufgrund eines fehlerhaften Splice-Vorgangs zumeist (~90%) ein verkürztes, defektes Protein erzeugt**
- **Der Schweregrad der SMA hängt in der Regel (aufgrund der verschieden großen Menge an erzeugtem wirksamem SMN-Protein) mit der unterschiedliche Anzahl von SMN2-Kopien zusammen**

ISIS-SMNRx: Moduliert Splicing des SMN2-Gens, um den Anteil an normalem SMN-Protein zu steigern

3

- Einheitlich 2'-O-Methoxyethyl(MOE)-modifizierter Antisense-Wirkstoff
- Korrigiert das gestörte Splicing im SMN2-Gen, was in Modellsystemen zur Produktion eines voll funktionsfähigen SMN-Proteins führt
- Phänotypischer und pathologischer Nutzen bei zentraler Verabreichung in Mausmodellen für leichte und schwere SMA*
- Weiträumige Verteilung in die motorischen Neurone des Rückenmarks bei Affen nach intrathekaler Verabreichung*
- Lange Halbwertszeit im ZNS-Gewebe (>6 Monate in Tiermodellen)

HO



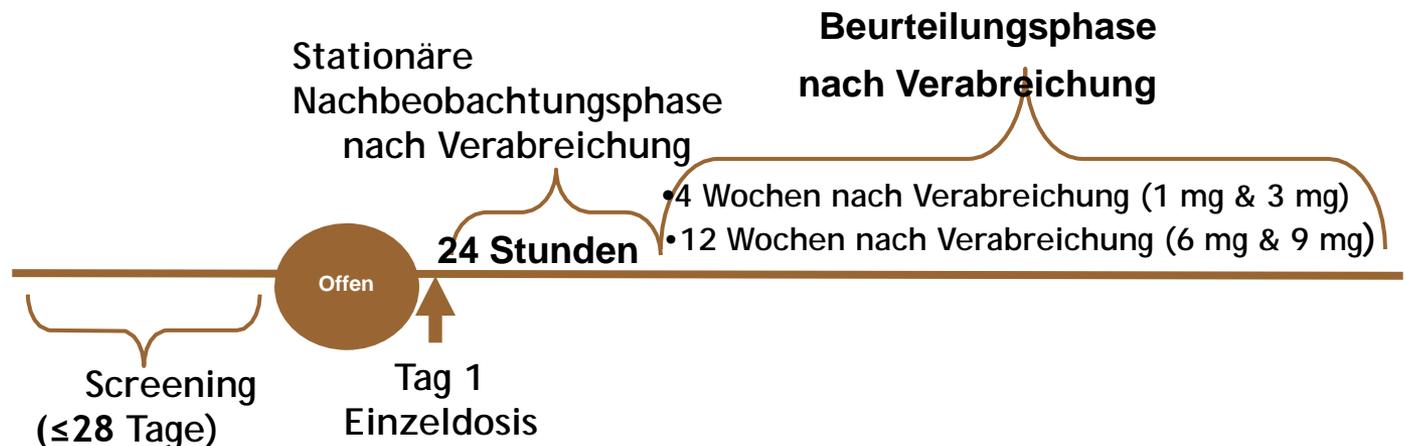
*(Hua et al., Genes Dev, 2010; Passini et al., Sci Transl Med, 2011; Hua et al., Nature, 2011)

Offene Einzeldosisstudie der Phase 1 bei medizinisch stabilen SMA-Patienten von 2-14 Jahren

Ziel: Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik einer intrathekalen Einzeldosis von ISIS-SMNRx bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie

- **Intrathekale Einzeldosis als Bolusinjektion (Lumbalpunktion, LP) bei männlichen und weiblichen SMA-Patienten von 2-14 Jahren in medizinisch stabilem Zustand**
- **Primäre Endpunkte:**
 - Sicherheit/Verträglichkeit
 - Pharmakokinetik: Wirkstoffkonzentration in ZSF und Plasma
- **Explorative Wirksamkeitsendpunkte enthalten, um Erfahrung mit diesen Endpunkten zu sammeln**

Kohorten	n
1 mg	6
3 mg	6
6 mg	6
9 mg	10



Wichtigste Ergebnisse der Studie

5

■ **Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit**

- Nebenwirkungen
- Neurologische Untersuchungen
- ZSF-Kontrollen (Zellzahl, Protein, Glucose, Zytokine)
- Vitalzeichen
- Klinische Laboruntersuchungen (Serumchemie, Hämatologie, Gerinnung, Urinstatus)
- Körperliche Untersuchungen und Körpergewicht
- EKGs
- Anwendung von Begleitmedikation

■ **Pharmakokinetische Parameter**

- Plasmakonzentration des Wirkstoffes (bis 24 Stunden nach Verabreichung & 7 Tage nach Verabreichung)
- ZSF-Konzentration des Wirkstoffes (7 Tage nach Verabreichung)

■ **Explorative Endpunkte**

- Hammersmith Motor Function Scale – Expanded
- Elektrophysiologische Untersuchung der neuromuskulären Situation (CMAP/MUNE)

Patientendemographie

6

Insgesamt wurden 28 Patienten aufgenommen; alle schlossen die Studie ab

Demographische Angaben

Geschlecht – Weiblich 61%, Männlich 39%

Ethnische Zugehörigkeit – 82% weiß, 7% asiatisch, 4% schwarz, 4% mehr als eine ethnische Zugehörigkeit, 4% sonstige

Alter (Jahre) – Mittelwert = 6,1; Spanne = 2-14

Körpergewicht (kg) – Mittelwert = 23,6; Spanne = 10,3-75,3

Angaben zur SMA-Erkrankung

SMA Typ 2 = 15; SMA Typ 3 = 13

Stationär = 18; Ambulant = 10

3 SMN2-Kopien = 25; 4 Kopien = 2; 5 Kopien = 1

Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit

7

- **ISIS-SMN_{Rx} wurde als Einzeldosis bis zu 9 mg gut vertragen, es gab keine signifikanten sicherheitsrelevanten Ergebnisse**
 - Keine SUEs oder potentiellen dosislimitierenden Toxizitäten
 - Die Nebenwirkungen waren alle leicht (67/72 UEs) oder mittelschwer (5/72 UEs) ausgeprägt
 - Die Nebenwirkungen waren nicht von der Dosisstärke abhängig (siehe nächste Folie)
 - Keine arzneimittelbedingten Veränderungen in den neurologischen Untersuchungen
 - Keine Veränderung der ZSF-Laborwerte oder ZSF-Zytokine (IL6, TNF-alpha, MCP1) nach Verabreichung (7 Tage nach Verabreichung für Gruppen 1-3; 7 oder 28 Tage nach Verabreichung für Gruppe 4)
- **Die Injektion über Lumbalpunktion (LP) wurde von den Kindern mit SMA ebenfalls gut vertragen und erwies sich als durchführbar**
- **Daten weisen darauf hin, dass sich die Verträglichkeit der LP bei Anwendung einer dünneren Nadel (d. h. 24G oder 25G) verbessert**

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen

8

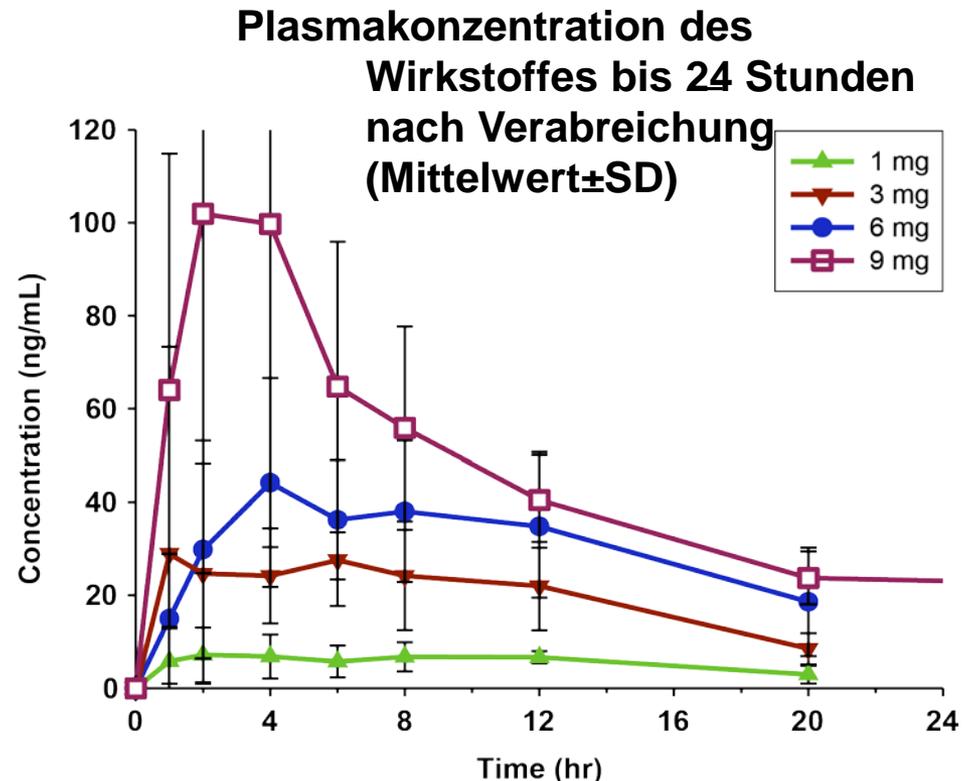
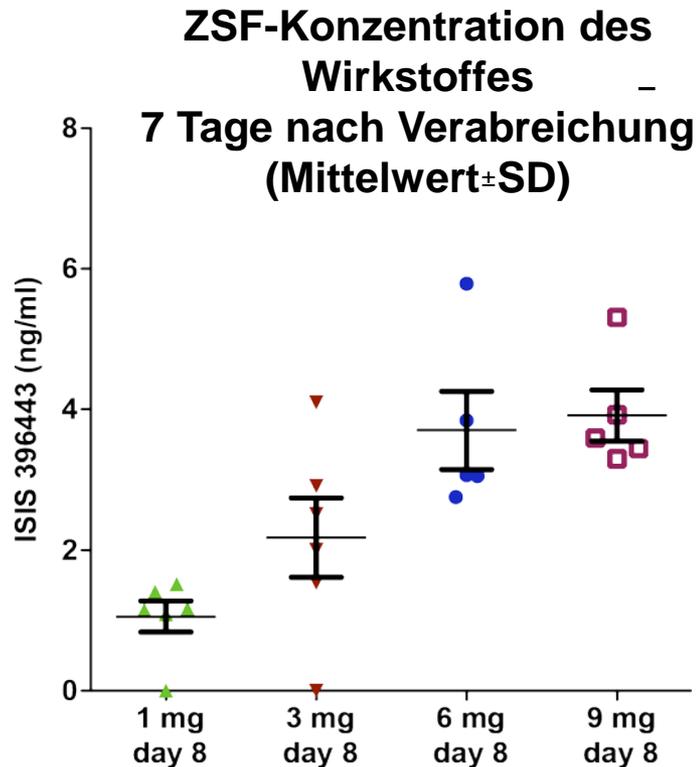
Die aufgelisteten Nebenwirkungen traten mit einer Häufigkeit von >5% (bei >1 Patienten) auf; Keine dieser UEs wurde mit dem Prüfmedikament in Verbindung gebracht

Bezeichnung der Nebenwirkung	ISIS-SMN _{Rx} gesamt N= 28 % Patienten (n)	# Patienten nach Dosisgruppe N = 6, 6, 6, 10 1 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg
Kopfschmerzen	39% (11)	4, 0, 3, 4
Postpunktionelles Syndrom*	21% (6)	1, 2, 2, 1
Rückenschmerzen	18% (5)	2, 2, 0, 1
Fieber	14% (4)	1, 0, 1, 2
Durchfall	11% (3)	2, 1, 0, 0
Übelkeit	11% (3)	1, 2, 0, 0
Erbrechen	11% (3)	1, 2, 0, 0
Infektionen der oberen Atemwege	11% (3)	0, 1, 1, 1
Schmerzen an der Punktionsstelle	7% (2)	1, 0, 0, 1
Streptokokken-Pharyngitis	7% (2)	0, 0, 0, 2

*Die Häufigkeit des postpunktionellen Kopfschmerzes entspricht mit 6 Ereignissen/55 LPs (11%) der erwarteten Häufigkeit bei Kindern

ZSF- und Plasmakonzentrationen des Wirkstoffes sind nachweisbar, nur geringfügig variabel und dosisabhängig

9

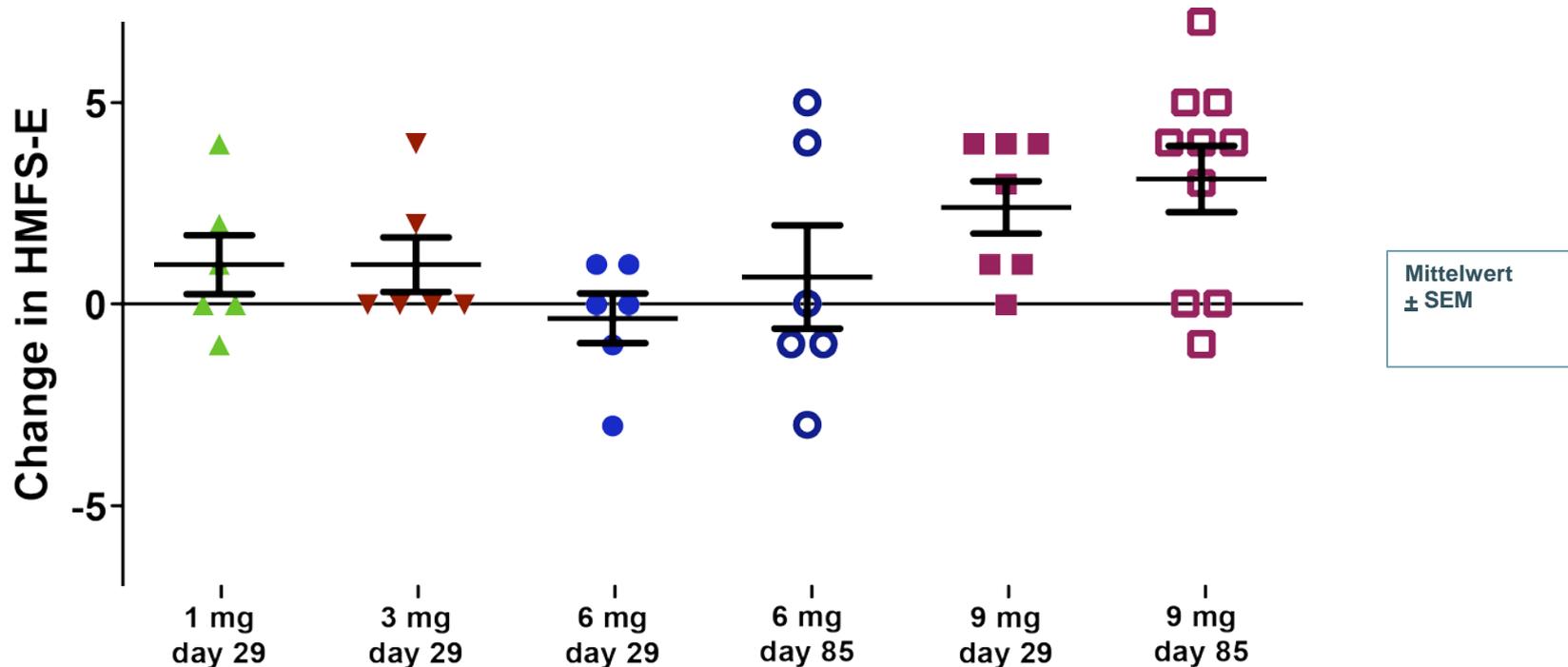


Die ZSF- und Plasmakonzentrationen des Wirkstoffes entsprachen in etwa den anhand präklinischer Studien mit Affen prognostizierten Werten

Explorative Zielparameter

Hammersmith Motor Function Scale – Expanded

10

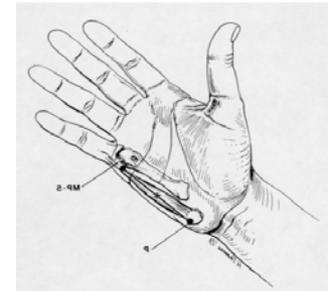


- Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert am Tag 85: 3,1 Punkte ($p=0,02$); prozentuale Veränderung: 17,6%
- 6/10 Patienten mit einer Veränderung >4 Punkte (3/6 waren ≥ 5 Jahre alt)

Elektrophysiologische Untersuchung der neuromuskulären Situation

- CMAP und Multipoint incremental MUNE werden bei der höchsten Dosisgruppe vor Therapiebeginn und am Tag 85 durchgeführt
- Primärziel war der Nachweis der Durchführbarkeit dieser Methode bei SMA-Patienten für eine mögliche Verwendung in zukünftigen Studien
- Durchführung am vom rechten Nervus ulnaris innervierten Musculus abductor digiti minimi (ADM)

Variable	Veränderung (n=8)
CMAP (mV)	-0,38
MUNE	14,09
SMUP (μ V)	-21,24



Modifizierte Abbildung aus "Anatomic Guide for the Electromyographer", Herausgeber Charles C. Thomas, 1980, S. 4.

Elektrophysiologische Messungen in der höchsten Dosisgruppe zeigen nach 3 Monaten stabile CMAP-Werte mit potentiellm Anstieg der MUNE-Werte

Schlussfolgerungen und Konsequenzen

12

- **ISIS-SMNRx** wurde in allen Dosisstärken gut vertragen – es wurden keine Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme festgestellt
- Die Injektion über Lumbalpunktion erwies sich bei Kindern mit SMA als durchführbar
- **Die ZSF- und Plasmakonzentrationen des Wirkstoffes waren dosisabhängig**
 - Die Beobachtungen stimmten mit den präklinischen Daten überein und unterstützen daher eine seltene Verabreichung (d. h. alle 6-9 Monate)
- **Verbesserung der HFMSE-Scores in der höchsten Dosisstärke**
 - Aufgrund des offenen Studiendesigns und der geringen Anzahl der Patienten mit Vorsicht zu interpretieren
- **Elektrophysiologische Messungen in der höchsten Dosisgruppe zeigten nach 3 Monaten einen Anstieg der MUNE-Werte bei stabilen CMAP-Werte**
- **Laufende Studie mit Mehrfachdosierung mit zusätzlichen Endpunkten und längerer Nachbeobachtungsphase wird mehr Daten zur Sicherheit und potentiellen Wirksamkeit liefern**
- **Kontrollierte zulassungsrelevante Studien der Phase 2/3 an Säuglingen und Kindern mit SMA sind in Planung**

Danksagungen

13

Columbia University

Sally Dunaway

Nicole Holuba

Jonathan Marra

Douglas Sproule

Louis Weimer

University of Utah

Heather Allen

Sandra Reyna

Ai Sakonju

Abby Smart

Donata Viazzo-Trussel

Boston Children's Hospital

Peter Kang

Wendy Liew

Jennifer Markowitz

Amy Pasternak

Elizabeth Shriber

UT Southwestern

Diana Castro

Muna Khan

Leslie Nelson

ISIS 396443-CS1 DSMB

Walter Bradley, Chairperson

Anne McConnell

Patricia Dickson

Stephen Reingold

Isis Pharmaceuticals

Matt Buck

Shannon Fine

John Grundy

Steve Hughes

Katherine Kwoh

Dan Schulz

Mason Yamashita

Dawn McGuire

Biogen Idec

SMA Foundation

Families of SMA

Patienten und Familien, die an der Studie teilgenommen haben