

Liebe XLMTM-Gemeinschaft,

im letzten Jahr begann die klinische Studie ASPIRO und von X-chromosomaler myotubulärer Myopathie (X-Linked Myotubular Myopathy, XLMTM) betroffene Jungen erhielten Dosisgaben eines in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts. Heute wurden die Daten der Zwischenanalyse dieser klinischen Studie Gesundheitsdienstleistern auf einer wichtigen medizinischen und wissenschaftlichen Konferenz, der amerikanischen Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie (American Society of Gene and Cell Therapy, ASGCT) vorgestellt.

Wir senden Ihnen diesen Brief als Teil unseres Engagements für eine offene Kommunikation. Da in der XLMTM-Gemeinschaft beträchtliches Interesse an diesen frühen Ergebnissen besteht, sind wir uns des Bedarfs an Verständlichkeit dieser Informationen bewusst, wenn sie öffentlich zugänglich werden. Deshalb möchten wir einige Fragen beantworten, die Sie vielleicht haben und wir möchten Ihnen einige Hintergrundinformationen zu den Pressemitteilungen geben, die heute Morgen erschienen sind (auch zu finden unter [www.audentestx.com](http://www.audentestx.com) unter Investoren/ Pressemitteilungen [Investors/Press Releases]).

**Welche Ziele verfolgt ASPIRO, die klinische Studie zu einer in der Erprobung befindlichen Gentherapie?**

- Über die Sicherheit des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts zu erfahren
- Zu erfahren, ob eine Gentherapie wirksam ist für die langfristige Produktion von Myotubularin, dem fehlenden oder fehlerhaften Protein bei XLMTM
- Die geeignete Menge oder Dosis des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts zu ermitteln

**Wie viele Teilnehmer haben bis heute bereits Dosisgaben in der klinischen Studie erhalten?**

- Sechs (6) Teilnehmer haben Dosisgaben des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts entsprechend der ersten Dosisstufe erhalten
- Ein (1) Teilnehmer wurde per Zufallsprinzip dem Kontrollarm mit verzögerter Dosisgabe der klinischen Studie zugewiesen, was bedeutet, dass dieser eine noch zu bestimmende Dosis später im Verlauf der klinischen Studie erhält
- Alle Teilnehmer, die Dosisgaben erhalten haben, erhielten die erste Dosisstufe, die in der klinischen Studie beurteilt wird
- Alle Teilnehmer haben zuvor an INCEPTUS teilgenommen, einer nicht-interventionellen klinischen Beurteilungsstudie

**Welche vorzeitigen Zwischenergebnisse gibt es in der klinischen Studie?**

*Es ist wichtig zu beachten:*

- Wir können keine Schlüsse aus den Zwischenergebnissen der klinischen Studie ziehen bis alle aufgenommenen Studienteilnehmer Dosisgaben erhalten haben und für die Dauer der Studie bewertet sowie alle Daten vollständig erfasst und ausgewertet worden sind
- Aus Zwischenergebnissen gezogene Schlüsse können möglicherweise das vollständige Risiko-/Nutzen-Profil eines in der Erprobung befindlichen Produkts nicht genau vorherbestimmen
- Nachdem alle aufgenommenen Studienteilnehmer ihre Dosisgaben erhalten haben und für die Dauer der Studie ausgewertet sowie die Daten vollständig erfasst und ausgewertet worden sind, werden der Gemeinschaft umfassendere Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit dieses in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts zur Verfügung stehen

*Bisherige Sicherheitsergebnisse:*

Laufende Sicherheitsbeurteilungen sind zur ordnungsgemäßen Feststellung potenzieller Sicherheitsprobleme und unerwünschter Ereignisse unerlässlich.

- Insgesamt wurden bisher 24 unerwünschte Ereignisse (UE) in der ASPIRO-Studie berichtet, die durch medizinische Versorgung gut behandelt werden konnten.
  - Sechs (6) dieser unerwünschten Ereignisse wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft, von denen fünf (5) bei einem Teilnehmer auftraten und das verbleibende Ereignis trat bei einem Teilnehmer der verzögerten Behandlungskontrolle auf, der keine Dosis erhalten hat
  - Sieben (7) unerwünschte Ereignisse (keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse), die möglicherweise oder wahrscheinlich mit dem in der Erprobung befindlichen Produkt in Zusammenhang standen, traten bei insgesamt zwei Teilnehmern auf
  - Elf (11) weitere unerwünschte Ereignisse (keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse) standen nicht mit dem in der Erprobung befindlichen Produkt in Zusammenhang

Genauere Angaben zu den unerwünschten Ereignissen sind in der Pressemitteilung zu finden

*Vorläufige, bisherige Sicherheitsergebnisse:*

Von den Teilnehmern, die Dosisgaben erhielten:

- Zeigen zwei (2) Teilnehmer weiterhin eine Verbesserung nach 24 Wochen gemessen durch:
  - Einen Anstieg der CHOP-INTEND-Werte, bei denen die neuromuskuläre Funktion gemessen wird
  - Einen Rückgang der Beatmungsnotwendigkeit
  - Einen Anstieg der Werte des Atemwegsdrucks
  - Erreichen einiger Entwicklungsmeilensteine (Kontrolle des Kopfes, Sitzen ohne Hilfe, sich umdrehen)
- Ein (1) Teilnehmer zeigt nach 12 Wochen Verbesserungen gemessen durch:
  - Einen Anstieg der CHOP-INTEND-Werte, bei denen die neuromuskuläre Funktion gemessen wird
  - Einen Rückgang der Beatmungsnotwendigkeit
  - Einen Anstieg der Werte des Atemwegsdrucks
  - Kein Erreichen altersgerechter Entwicklungsmeilensteine in Woche 12
- Die vorläufigen Daten, darunter Beurteilungen zu Beginn der Behandlung, lagen für drei (3) weitere Teilnehmer vor, die 4 Wochen oder weniger beurteilt worden waren

*Es ist wichtig zu verstehen, dass die Zulassungsbehörden das in der Erprobung befindliche Gentherapieprodukt von Audentes nicht als sicher und wirksam zugelassen haben, da es sich noch in der formellen Beurteilung der klinischen Studien befindet.*

*Das in der Erprobung befindliche Gentherapieprodukt ist nicht für den kommerziellen Verkauf zugelassen und wird nur im Rahmen klinischer Studien angewendet.*

**Warum wurden die Zwischendaten bei einer medizinischen Konferenz veröffentlicht und nicht bei einem Forum, das Patienten besuchen konnten?**

- Daten klinischer Studien werden üblicher- und sinnvollerweise zuerst bei einer medizinischen oder wissenschaftlichen Konferenz mit sogenanntem Peer Review vorgestellt und dann kurze Zeit später einem breiteren öffentlichen Publikum zugänglich gemacht
- Alle wichtigen medizinischen Konferenzen folgen ähnlichen „Regeln“ was die Datenweitergabe betrifft; dieser Vorgang kann auch Auswirkungen auf die zukünftige Veröffentlichung von Daten haben

- Ärzte sind medizinisch darin geschult, Daten aus klinischen Studien zu verstehen und die mitgeteilten Daten sind für ein Publikum aus Ärzten und Gesundheitsdienstleistern geschrieben

### **Wann wird die nächste Veröffentlichung von Ergebnissen aus der klinischen Studie ASPIRO stattfinden?**

- Die nächste geplante Veröffentlichung weiterer Sicherheits- und Wirksamkeitsbeurteilungen wird später im Jahr 2018 stattfinden. Dabei sollen Muskelbiopsiedaten der ersten 3 Teilnehmer eine Rolle spielen, die Dosisgaben erhalten haben

### **Wo kann man allgemeine Informationen über das Design der klinischen Studie finden?**

- USA: Gehen Sie auf die Website ClinicalTrials.gov und geben Sie den Begriff „ASPIRO“ ein
  - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europa: Gehen Sie auf die Website des Registers für klinische Studien der EU unter [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)
  - Bitte beachten Sie, dass wir davon ausgehen, dass die klinische Studie in Kürze aufgeführt wird

Wir möchten Sie bitten, Ihre Kooperation weiter fortzusetzen, indem Sie mithelfen, dass die XLMTM-Gemeinschaft versteht, dass es notwendig ist jegliche Diskussion über das Befinden der Kinder in der ASPIRO-Studie zu unterlassen (darunter in sozialen Medien sowie andere Online- und Offline-Mitteilungen betreffend) solange die klinische Studie läuft. Dies beinhaltet auch die ernstgemeinte Aufforderung an die XLMTM-Patientengemeinschaft, die Eltern der in die ASPIRO-Studie aufgenommenen Kinder bitte nicht auf eigene Initiative nach Informationen über den medizinischen Status des jeweiligen Kindes während der Durchführung der Studie zu fragen. Dies ist äußerst wichtig, um die Integrität der aus der Studie gewonnenen Daten aufrechtzuerhalten. Unsere Hoffnung ist, die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Gentherapieprodukts nachzuweisen, so dass es von XLMTM betroffenen Kindern und Familien in kürzestmöglicher Zeit helfen wird. Wir tun unser Bestes, eine robust kontrollierte und wissenschaftlich disziplinierte klinische Studie durchzuführen und wir brauchen Ihre Hilfe um sicherzustellen, dass dies zutrifft.

Wir hoffen, dass diese Informationen einige Ihrer Fragen beantworten.

- Falls Eltern von Kindern in dieser klinischen Studie Fragen haben, schlagen wir vor, dass sie sich mit ihren Fragen direkt an ihren Arzt und die Mitarbeiter der klinischen Studie wenden
- Bei allgemeinen Anfragen können Sie sich an die Patientenvertretung von Audentes Therapeutics wenden unter:  
[patientadvocacy@audentestx.com](mailto:patientadvocacy@audentestx.com)

Wir möchten noch einmal betonen, dass dieses in der Erprobung befindliche Gentherapieprodukt von den Zulassungsbehörden nicht als sicher und wirksam zugelassen wurde und dass es weiterhin der formellen Beurteilung in der klinischen Studie unterzogen wird. Wir freuen uns darauf, Ihnen zu geeigneter Zeit mehr Informationen mitzuteilen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Suyash Prasad, Kinderarzt, Senior Vice President und Chief Medical Officer

## **Glossar der Begriffe**

### **Unerwünschtes Ereignis (UE):**

Jede/s nicht erwünschte Erfahrung/medizinische Vorkommnis, die/das mit dem Gebrauch des in der Erprobung befindlichen Produkts in Zusammenhang steht. Teilnehmer an klinischen Studien melden diese dem Arzt der klinischen Studie. Der Arzt und dessen Mitarbeiter werden ermitteln, ob es mit dem Gebrauch des in der Erprobung befindlichen Produkts in Zusammenhang steht.

### **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE):**

Jede Art eines unerwünschten Ereignisses, das: zum Tode führt, lebensbedrohend ist/ein Sterberisiko darstellt, einen Krankenhausaufenthalt notwendig macht, eine anhaltende oder signifikante Behinderung bzw. ein Unvermögen hervorruft, zu Geburtsfehlern oder zu anderen Leiden führt, die Ärzte in klinischen Studien als erhebliche Gefahren darstellend erachten.

- Mehr Informationen können Sie finden unter: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/advevntguid.html>.

### **Zwischen-:**

Vorzeitig, unvollständig, kurzfristig.

### **Kohorte:**

Eine Gruppe von Teilnehmern an einer klinischen Studie, die vergleichbar sind und über den gleichen Zeitraum beobachtet werden. Sie können hinsichtlich des Alters, gegebener Dosis, klinischer Symptome oder anderer definierter Merkmale vergleichbar sein. In der ASPIRO-Studie sind die Kohorten hinsichtlich der erhaltenen Dosis vergleichbar.

### **CHOP-INTEND:**

Eine Beurteilungshilfe, die die neuromuskuläre Funktion, darunter motorische Fähigkeiten, misst. CHOP-INTEND steht für „**C**hildren's **H**ospital of **P**hiladelphia **I**nfant **T**est of **N**euromuscular **D**isorders.“(etwa: Test des Kinderkrankenhauses von Philadelphia für Säuglinge auf neuromuskuläre Erkrankungen)

### **MIP:**

Maximaler Druck beim Einatmen (maximal inspiratory pressure, MIP) oder größter Druck, der beim Einsaugen eines Atemzugs erzeugt werden kann.

### **MEP:**

Maximaler Druck beim Ausatmen (maximal expiratory pressure, MEP) oder größter Druck, der beim Ausstoßen eines Atemzugs erzeugt werden kann.

### **Nicht-interventionelle klinische Beurteilungsstudie:**

Eine Art klinischer Studie, die keine in der Erprobung befindlichen Produkte verabreicht.