

Liebe XLMTM-Gemeinschaft,

im letzten Jahr begann die klinische Studie ASPIRO zur Untersuchung eines in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts bei von X-chromosomaler myotubulärer Myopathie (X-linked myotubular myopathy, XLMTM) betroffenen Jungen. Früher in diesem Jahr wurden vorläufige Ergebnisse der Phase-I-/II-Studie ASPIRO mitgeteilt, und heute wurden Gesundheitsdienstleistern weitere Zwischendaten und Programmaktualisierungen bei einer großen medizinischen und wissenschaftlichen Konferenz vorgestellt, dem 23. Internationalen Kongress der World Muscle Society, der in Mendoza in Argentinien abgehalten wurde.

Wir schicken diesen Brief als Teil unseres Engagements für eine andauernde, offene Kommunikation mit der XLMTM-Patientengemeinschaft. Aufgrund des beträchtlichen Interesses an den frühen Ergebnissen aus der ASPIRO-Studie 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 Ihnen einige Hintergrundinformationen zu der Pressemitteilung geben, die heute erschienen ist (auch zu finden unter www.audentestx.com unter Investoren/Pressemitteilungen [Investors/Press Releases]).

Welche Ziele verfolgt die klinische Phase-I-/II-Studie ASPIRO zu einer in der Erprobung befindlichen Gentherapie?

- Mehr über die Sicherheit des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts (AT132) zu erfahren
- Zu erfahren, ob die in der Erprobung befindliche Gentherapie für die langfristige Produktion von Myotubularin wirksam ist, 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?

- Acht (8) Teilnehmer wurden bis heute in die ASPIRO-Studie aufgenommen
 - Sieben (7) Teilnehmer haben Dosisgaben des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts erhalten
 - Sechs (6) Teilnehmern wurde die erste Dosisstufe in Kohorte 1 verabreicht
 - Einem (1) Teilnehmer wurde die zweite Dosisstufe in Kohorte 2 verabreicht
 - Ein (1) Teilnehmer wurde per Zufallsprinzip dem Kontrollarm mit verzögerter Dosisgabe der klinischen Studie zugewiesen, was bedeutet, dass dieser die optimale (noch zu bestimmende) Dosis der in der Erprobung befindlichen Gentherapie später im Verlauf der klinischen Studie erhalten wird
- Die Aufnahme der verbleibenden drei (3) Teilnehmer in Kohorte 2 wird voraussichtlich in den kommenden Wochen beginnen
 - Einer (1) der drei (3) verbleibenden Teilnehmer in Kohorte 2 wird per Zufallsprinzip dem Kontrollarm mit verzögerter Dosisgabe der klinischen Studie zugewiesen

Welche vorzeitigen Zwischenergebnisse gibt es in der klinischen Studie?

Es ist wichtig, Folgendes zu beachten:

- Wir können keine Schlüsse über die Ergebnisse der klinischen Studie ziehen, bis alle Studienteilnehmer Dosisgaben erhalten haben und für die Dauer der Studie bewertet wurden und alle Daten vollständig erfasst und ausgewertet wurden
- Sobald die Studie abgeschlossen ist und die Daten analysiert wurden, werden der Gemeinschaft vollständigere Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit dieses in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts zur Verfügung gestellt

Sicherheitsergebnisse seit der letzten Zwischendatenaktualisierung im August 2018:

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

- Es gab, einschließlich der Zwischenaktualisierung vom August 2018, seit der Zwischenaktualisierung, die im Mai 2018 bei der American Society of Gene and Cell Therapies (ASGCT) vorgestellt wurde, keine neuen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung

Vorläufige Wirksamkeitsergebnisse seit der letzten Zwischendatenaktualisierung im August 2018:

- Heute wurden stufenweise (inkrementelle) Daten für alle Teilnehmer mitgeteilt, einschließlich Daten aus Woche 48 für die am frühesten behandelten Teilnehmer sowie Ergebnisse aus Woche 4 vom ersten Teilnehmer in Kohorte 2, dem die zweite Dosisstufe verabreicht worden war
- Vorläufige Wirksamkeitsergebnisse für alle behandelten Teilnehmern waren:
 - Anstieg der CHOP-INTEND-Werte, bei denen die neuromuskuläre Funktion gemessen wird
 - Anstieg der Werte des Atemwegsdrucks, nachgewiesen durch die Zunahmen beim maximalen Druck beim Einatmen (maximal inspiratory pressure, MIP), einer Messung der respiratorischen Muskelkraft
 - Rückgang der Beatmungsnotwendigkeit

Muskelbiopsiebefunde seit der letzten Zwischendatenaktualisierung im August 2018:

- Heute wurden Daten zu Muskelbiopsien mitgeteilt, die bei einem (1) weiteren Teilnehmer bei der Erfassung der Ausgangswerte und in Woche 24 durchgeführt wurden
 - Daten von drei (3) Teilnehmern wurden in der Zwischenaktualisierung vom August 2018 mitgeteilt
 - Die Biopsiebefunde aus Woche 24 für alle behandelten Teilnehmer zeigen:
 - Effiziente Gewebetransduktion, oder Übertragung von genetischem Material, des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts
 - Dies wird anhand der Vektorkopienzahl (Vector Copy Number, VCN) oder der durchschnittlichen Vektorgenomzahl (DNA) in jedem Muskelzellkern gemessen
 - Myotubularin-Proteinspiegel nahe oder über normalen Spiegeln, gemessen mithilfe eines Tests namens Western Blot
- Histologische Verbesserung (Struktur und Zusammensetzung des Muskelgewebes), beurteilt anhand der Größe der Myofibrillen, des Orts der Zellkerne und der Lokalisierung von intrazellulären Organellen

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

Was ist die CHOP-INTEND-Skala?

- Die CHOP-INTEND-Skala misst wichtige Meilensteine in der motorischen Entwicklung, die bei Kindern normalerweise innerhalb des ersten Lebensjahres eintritt, wozu sich umdrehen, Kontrolle des Kopfes und Sitzen ohne Hilfe (länger als 5 Sekunden) gehören

Welche Bedeutung haben die Muskelbiopsiedaten?

- In ASPIRO wird bei der Erfassung der Ausgangswerte (vor Erhalt des in der Erprobung befindlichen Produkts) und noch einmal 24 und 48 Wochen nach der Verabreichung eine Muskelbiopsie bei den Teilnehmern entnommen
- Die Muskelbiopsie hilft uns, besser zu verstehen, ob die zugrunde liegende Pathologie (Veränderungen des Muskelgewebes) sich bei Teilnehmern, die die in der Erprobung befindliche Gentherapie erhalten haben, verbessert
- Muskelbiopsien liefern auch Informationen darüber, wie gut das Prüfpräparat zu den Muskelzellen gelangt und Myotubularin produziert

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

- Audentes liefert üblicherweise Aktualisierungen bei führenden wissenschaftlichen Konferenzen. Wir haben zwar kein genaues Datum für die nächste Veröffentlichung, planen aber, die Patienten- und Wissenschaftsgemeinschaft über den Fortschritt von ASPIRO gegebenenfalls auf dem Laufenden zu halten, und zwar über Pressemitteilungen, von uns veranstaltete Telefonkonferenzen und wissenschaftliche Foren.

Nimmt die klinische Studie ASPIRO noch Teilnehmer auf?

- Alle Teilnehmer, die derzeit für die Aufnahme in die Studie ASPIRO benötigt werden, wurden aus der Studie INCEPTUS ermittelt

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 und geben Sie den Begriff „ASPIRO“ ein
 - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000876-27/DE>

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 in anderen Online- und Offline-Mitteilungen), 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. Das tun wir am besten, indem wir eine robust kontrollierte und wissenschaftlich disziplinierte klinische Studie durchführen, und wir brauchen Ihre Hilfe, um sicherzustellen, dass dies geschieht.

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

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 eines 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.

CHOP INTEND:

Eine Beurteilungshilfe, die die neuromuskuläre Funktion, darunter motorische Fähigkeiten, misst. CHOP INTEND steht für „Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders“ (etwa: Test des Kinderkrankenhauses von Philadelphia für Säuglinge auf neuromuskuläre Erkrankungen).

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.

Monitorengruppe (Data Monitoring Committee, DMC):

Eine Monitorengruppe (DMC) ist eine unabhängige Gruppe von Experten, die während einer klinischen Studie die Daten zur Sicherheit der Patienten und Wirksamkeit der Behandlung überwacht.

Dosissteigerung:

Eine fortschreitende Erhöhung der Menge der verabreichten Behandlung, um das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil besser zu verstehen.

Histologie:

Die Untersuchung der Struktur, Zusammensetzung und Funktion von Zellen, Geweben und Organen.

Histopathologie:

Die Untersuchung der durch eine Erkrankung verursachten Gewebeveränderungen.

Zwischen-:

Frühzeitig, in diesem Zusammenhang unvollständig, nach einem Teil der Studie.

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.

Myofibrille:

Teil einer einzelnen Muskelzelle.

Myotubularin:

Das Protein, das bei Menschen mit X-chromosomaler myotubulärer Myopathie in den Muskeln nur begrenzt oder nicht vorhanden ist.

Phase I/II:

Eine klinische Phase-I-/II-Studie ist eine Studie, die die Sicherheit, Wirksamkeit und optimale Dosis einer potenziellen neuen Behandlung alle auf einmal untersucht, im Gegensatz zur Aufteilung der Ziele in verschiedene Phasen. Klinische Phase-I-/II-Studien sind bei seltenen Erkrankungen aufgrund der geringen Populationsgröße üblich.

Proteinexpression:

Die Art und Weise, auf die Proteine im Körper synthetisiert, modifiziert und reguliert werden.

Glossar der Begriffe (Fortsetzung)

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 führt oder zu anderen Leiden, die Ärzte in klinischen Studien als erhebliche Gefahren erachten.

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

Prüfplan der Studie:

Ein Dokument, das die Ziele, das Design, die Methodik, die statistischen Überlegungen und andere mit einer klinischen Studie verbundene Aspekte beschreibt. Studienprüfpläne müssen Standards erfüllen, die mit den Prinzipien der guten klinischen Praxis übereinstimmen. Sie werden zur Einholung der Genehmigung durch lokale Ethikkommissionen oder Institutional Review Boards verwendet.

Systemische Verabreichung:

Eine Art der Verabreichung einer Substanz in das Kreislaufsystem, so dass der gesamte Körper betroffen ist.

Transduktion:

Die Übertragung von genetischem Material von einer Zelle auf eine andere mithilfe eines Virus.

Vektorkopienzahl:

Die durchschnittliche Vektorgenomzahl (DNA) in jedem Muskelzellkern.

Western Blot:

Ein Test zur Identifizierung und Quantifizierung eines spezifischen Proteins aus einem komplexen Proteingemisch, das aus Zellen extrahiert wird.