

Liebe XLMTM-Gemeinschaft,

im letzten Jahr begann die klinische Studie ASPIRO zur Untersuchung eines in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts bei Jungen mit X-chromosomaler myotubulärer Myopathie (X-linked myotubular myopathy, XLMTM). Im Verlauf des Jahres wurden vorläufige Ergebnisse aus der Phase-I/II-Studie ASPIRO mitgeteilt. Heute wurden einige weitere Informationen in einer Pressemitteilung veröffentlicht.

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](http://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 das in der Erprobung befindliche Gentherapieprodukt für die langfristige Produktion von Myotubularin, dem fehlenden oder defekten Protein bei XLMTM, wirksam ist
- 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?**

- Elf (11) Teilnehmer wurden bis heute in ASPIRO aufgenommen
  - Neun (9) Teilnehmer haben Dosisgaben des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts erhalten
    - Sechs (6) Teilnehmern wurde die erste Dosisstufe in Kohorte 1 verabreicht
    - Drei (3) Teilnehmern wurde die zweite Dosisstufe in Kohorte 2 verabreicht
  - Zwei (2) Teilnehmer wurden per Zufallsprinzip dem Kontrollarm mit verzögerter Dosisgabe der klinischen Studie zugewiesen, was bedeutet, dass sie die optimale (noch zu bestimmende) Dosis des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts später im Verlauf der klinischen Studie erhalten werden

**Die jüngsten Zwischendaten zur Sicherheit und Wirksamkeit wurden am 5. Oktober 2018 beim 23. Internationalen Jahreskongress der World Muscle Society (WMS) vorgestellt. Informationen über die Zwischenergebnisse, die beim Kongress der WMS mitgeteilt wurden, entnehmen Sie bitte der vorangegangenen Mitteilung vom 5. Oktober.**

**Nimmt die klinische Studie ASPIRO noch Teilnehmer auf?**

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

**Was ist INCEPTUS?**

- Eine prospektive, nicht interventionelle klinische Untersuchungsstudie
- Eine Reihe von Untersuchungen, die bis zu 3 Jahre alle 3 Monate über 2 Tage durchgeführt werden
- Die Ziele von INCEPTUS sind die Charakterisierung der folgenden Aspekte:
  - Der Krankheitsverlaufs der MTM
  - Die Auswirkungen der MTM auf die Lebensqualität

- Diese Untersuchungen sind für die Ermittlung entsprechender Ausgangswerte für MTM von Bedeutung

**Wenn Ihr Kind in INCEPTUS aufgenommen wird bzw. aufgenommen wurde, wird es dann auch an ASPIRO teilnehmen?**

- Die INCEPTUS-Studie verfolgt die Absicht, Informationen über Untersuchungen zu erfassen, die bei MTM-Patienten zuvor nicht durchgeführt wurden (z. B. CHOP INTEND, MIP, MEP usw.)
- Audentes zieht es vor, dass Patienten, die in ASPIRO aufgenommen werden, zuerst für einige Untersuchungszeiträume (mindestens 2 Monate, vorzugsweise länger) an INCEPTUS teilnehmen, damit zusätzliche Daten aus der Zeit vor der Verabreichung des in der Erprobung befindliche Gentherapieprodukts erfasst werden können. Es kann nicht garantiert werden, dass die Teilnahme an INCEPTUS zur Aufnahme in ASPIRO führt.
- Für jede Studie gilt ein eigener spezifischer Prüfplan bzw. eine Reihe von medizinischen Anforderungen, um für die Aufnahme infrage zu kommen
- Diese medizinischen Anforderungen sollen die Sicherheit von Patienten gewährleisten, basierend auf unserem Wissen über das in der Erprobung befindliche Gentherapieprodukt und die AAV-Gentherapie

**Warum sollte man an INCEPTUS teilnehmen, wenn es keine Garantie für die Aufnahme in ASPIRO gibt?**

- Da MTM eine seltene Erkrankung ist, ist es für die breitere medizinische Fachwelt und Patientengemeinschaft wichtig, eine stabile Datenbasis zu haben, die den Krankheitsverlauf und die Auswirkungen auf die Lebensqualität beschreibt
- Da die in den klinischen Studien verwendeten Endpunkte zuvor nicht bei MTM verwendet wurden, ist es notwendig, Daten zu ihrer Verwendung bei MTM zu erfassen, um sicherzugehen, dass sie für die Verwendung bei MTM geeignet und für die Patientengemeinschaft sinnvoll sind
- In INCEPTUS aufgenommene Patienten werden von Fachkräften aus dem Gesundheitswesen, die speziell für die Durchführung dieser Untersuchungen bei Patienten mit MTM geschult wurden, engmaschig überwacht und beurteilt
- Diese Daten werden sich bei der potenziellen Zulassung eines in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts auf dem schnellstmöglichen Weg als überaus nützlich erweisen

**Nimmt INCEPTUS Teilnehmer auf?**

- INCEPTUS ist aktiv, nimmt aber gegenwärtig keine Teilnehmer auf. Es besteht allerdings die Möglichkeit, dass sich diese Situation ändert, wenn es einen Bedarf für weitere Daten von zusätzlichen Teilnehmern gibt. Jedes klinische Prüfzentrum hat eine Warteliste für diejenigen, die an einer Kontaktaufnahme interessiert sind, falls erneut Patienten in INCEPTUS aufgenommen werden.

**Was sind die nächsten Schritte für ASPIRO?**

- Die klinische Studie ASPIRO wird derzeit an Prüfzentren in den Vereinigten Staaten und Europa durchgeführt
- Audentes hat mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) einen Austausch geplant, der im vierten Quartal des Jahres 2018 beginnen soll, um Entwicklungspläne und den möglichen Zulassungsweg für das in der Erprobung befindliche Gentherapieprodukt zu erörtern

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

- Die nächste Aktualisierung ist für den Beginn des Jahres 2019 vorgesehen

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

- USA: Öffnen Sie die Website ClinicalTrials.gov und geben Sie den Begriff „ASPIRO“ ein
  - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europa: Öffnen Sie die Website des Registers für klinische Studien der EU unter [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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. Dazu gehören Freunde, Familien und Patientengruppen. Bitte nehmen Sie Abstand davon, auf eigene Initiative die Eltern von in ASPIRO aufgenommenen Kindern nach dem medizinischen Status ihres Kindes während der Durchführung der Studie zu befragen. 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 kürzest möglicher Zeit helfen wird. Das tun wir am besten, indem wir eine robust kontrollierte und wissenschaftlich disziplinierte klinische Studie durchführen. Wir brauchen Ihre Hilfe, um sicherzustellen, dass dies geschieht.

Wir hoffen, dass diese Informationen einige Ihrer Fragen beantworten.

- Wenn Sie ein Elternteil oder Betreuer eines Kindes sind, das in eine klinische Studie aufgenommen wurde, sollten Sie alle Fragen an den für die klinische Studie zuständigen Arzt oder dessen Mitarbeiter richten
- 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 Untersuchung 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

### **CHOP INTEND:**

Ein Untersuchungsinstrument, mit dem die neuromuskuläre Funktion, darunter motorische Fähigkeiten, gemessen werden. CHOP INTEND steht für „**C**hildren’s **H**ospital of **P**hiladelphia **I**Nfant **T**Est of **N**euro**m**uscular **D**isorders“ (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.

### **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.

### **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.