

31. Januar 2019

Liebe XLMTM-Gemeinschaft,

im September 2017 begann die Phase 1/2 der klinischen Studie ASPIRO zur Untersuchung eines in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts bei Jungen mit X-chromosomaler Myotubulärer Myopathie (X-linked myotubular myopathy, XLMTM). Seitdem haben wir der Gemeinschaft einige vorläufige Ergebnisse aus dieser klinischen Studie zur Verfügung gestellt. Heute wurden weitere Informationen in einer Pressemitteilung veröffentlicht. Bei diesen Informationen handelt es sich nicht um aktuelle Informationen bezüglich der klinischen Studie, sondern um aktuelle Informationen zu kürzlich geführten Gesprächen mit Zulassungsbehörden in den USA und Europa.

Wir teilen diesen Brief als Teil unseres Engagements für eine andauernde, offene Kommunikation mit der XLMTM-Patientengemeinschaft. Aufgrund des beträchtlichen Interesses an 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/2019]).

Welche Ziele verfolgt die Phase 1/2 der klinischen Studie ASPIRO zu einer in der Erprobung befindlichen Gentherapie?

- Über die Sicherheit des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts 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 optimale Dosis des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts zu ermitteln

Wann wurden zuletzt vorläufige Ergebnissen der Phase 1/2 der klinischen Studie ASPIRO zu einer in der Erprobung befindlichen Gentherapie bekannt gegeben?

- 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.

Was war der Anlass des Treffens zwischen Audentes und der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA im Dezember 2018?

- Im August 2018 gab Audentes bekannt, dass die FDA für das Gentherapieprodukt für XLMTM die Bezeichnung „Fortschrittliche Therapie aus dem Bereich der regenerativen Medizin“ (Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT) vergeben hat. In der Regel findet nach der Vergabe der Bezeichnung eine Sitzung zur Überprüfung des Plans für die Entwicklung des entsprechenden Prüfpräparates statt.
- Bei dem ersten Treffen mit der FDA im Dezember 2018 sollte Audentes alle im Zusammenhang mit der klinischen Studie ASPIRO vorhandenen Daten sowie weitere Informationen wie Daten aus nicht-klinischen Studien und dem Bereich Chemie, Herstellung und Kontrolle (Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC) vorstellen, um die nächsten Schritte in Bezug auf die Entwicklung der sich in der Erprobung befindlichen Gentherapie für Patienten mit XLMTM abzustimmen.

Welches Ergebnis ging aus dem Treffen zwischen Audentes und der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA hervor?

- Wie zuvor in einer Pressemitteilung vom 7. Januar 2019 angekündigt, nimmt Audentes im Anschluss an das Treffen weitere 3-5 Patienten in die 2. Kohorte der klinischen Studie ASPIRO auf.
- Eines der Hauptziele der klinischen Studie ASPIRO besteht darin, die optimale (sicherste und wirksamste) Menge (oder Dosis) des sich in der Erprobung befindlichen Gentherapiepräparats zu bestimmen.
- Die Auswahl der optimalen Dosis des Gentherapiepräparats wird voraussichtlich im zweiten Quartal 2019 erfolgen. Sie basiert auf einer Überprüfung aller Daten, einschließlich der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Sicherheits-, Wirksamkeits- und Biopsie-Daten.
- Nach der Auswahl der optimalen Dosis, plant Audentes der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA ein aktualisiertes Datenpaket (Vorschlag) zur Verfügung zu stellen, um die Diskussionen über die nächsten Schritte auf dem Weg zur Einreichung eines Antrags für die Zulassung eines Biologikums (Biologics License Application, BLA) weiterzuführen.

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 Untersuchung 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.

Wie sieht es im Hinblick auf die Gespräche mit den Zulassungsbehörden in Europa aus?

- Audentes hat im vierten Quartal 2018 bezüglich der kürzlich vergebenen Bezeichnung Prioritäre Arzneimittel (Priority Medicines, PRIME) Gespräche mit der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Association, EMA) aufgenommen. Diese Bezeichnung ähnelt der RMAT-Bezeichnung in den USA.
- Audentes geht davon aus, im ersten Quartal 2019 ein wissenschaftliches Gutachten der EMA zu erhalten, auf dessen Grundlage ein Antrag auf Marktzulassung (Marketing Authorization Application, MAA) in Europa gestellt werden soll.

Welche nächsten Schritte stehen für die klinische Phase-I-/II-Studie ASPIRO zu einer in der Erprobung befindlichen Gentherapie an?

- Die klinische Studie ASPIRO wird an Prüfzentren in den Vereinigten Staaten, Kanada und Europa durchgeführt.
- Audentes verfolgt das Vorhaben, die 2. Dosiskohorte Anfang 2019 um weitere 3 bis 5 Patienten zu erweitern, um auf eine ähnliche Teilnehmerzahl zu kommen wie in der 1. Kohorte.

Wann werden die nächsten Ergebnisse aus der klinischen Phase-I-/II-Studie ASPIRO zu einer in der Erprobung befindlichen Gentherapie veröffentlicht?

- Die nächsten Ergebnisse der klinischen Studie ASPIRO werden voraussichtlich auf der Jahrestagung der American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT) bekannt gegeben, die vom 29. April bis 2. Mai 2019 stattfindet.

- Bei der ASGCT handelt es sich um eine medizinische Fachtagung, an der Ärzte, Wissenschaftler und andere Fachkräfte aus dem Gesundheitswesen teilnehmen.

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

Wir möchten Sie bitten, auch weiterhin davon abzusehen, an Diskussionen zum Befinden der Kinder in der klinischen Studie ASPIRO teilzunehmen, solange die Studie läuft (sei es über soziale Medien, Medien, online-, Telefon- oder persönliche Unterhaltungen). Dies schließ Freunde, Familien und Patientengruppen ein. Bitte nehmen Sie Abstand davon, auf eigene Initiative die Eltern von in die klinische Studie ASPIRO aufgenommenen Kindern nach dem medizinischen Status ihres Kindes zu befragen. Dies ist äußerst wichtig, um die Integrität der aus der Studie gewonnenen Daten aufrechtzuerhalten.

Wir hoffen, dass wir die Sicherheit und Wirksamkeit des Prüfpräparats für die sich in der Erprobung befindlichen Gentherapie nachweisen können, um den Anforderungen der Zulassungsbehörden gerecht zu werden, sodass sie schnellstmöglich möglichst vielen von XLMTM betroffenen Kindern und Familien zugute kommt. 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

Wir freuen uns darauf, Ihnen in Kürze weitere Informationen zukommen zu lassen.

Mit freundlichen Grüßen

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

Begriffsverzeichnis

Antrag für die Zulassung eines Biologikums (Biologics License Application, BLA)

Ein Antrag, der bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA eingereicht wird, um die Zulassung für die Markteinführung eines Biologikums zu erhalten. Dieser Antrag enthält detaillierte Informationen über den Herstellungsprozess, die wissenschaftlichen und medizinischen Auswirkungen des Biologikums.

Chemie, Herstellung und Kontrolle (Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC):

Ein sehr wichtiger Bestandteil des Antrags für die Zulassung eines Biologikums (Biologics License Application, BLA). Dieser Abschnitt beinhaltet Einzelheiten zur Herstellung des Produkts, seine Eigenschaften und eine Reihe ausführlicher Untersuchungen, die über die Qualität des Produkts Auskunft geben. Ziel ist es, den Standards der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA gerecht zu werden.

Klinische Studie:

Forschungsprojekte, an denen Menschen teilnehmen und die dazu dienen, ein Produkt zu beurteilen, das sich in der Erprobung befindet.

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 ähnlich sein. In der klinischen Studie ASPIRO sind die Kohorten hinsichtlich der erhaltenen Dosis ähnlich.

Übergang:

Frühzeitig, vorläufig und/oder unvollständig, in diesem Zusammenhang: nach einem Teil der Studie.

Antrag auf Marktzulassung (Marketing Authorization Application, MAA):

Ein Antrag, der bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereicht wird, um die Zulassung für die Vermarktung eines Arzneimittels zu erhalten. Dieser Antrag enthält detaillierte Informationen über den Herstellungsprozess, die wissenschaftlichen und medizinischen Auswirkungen des Produkts.

Nicht-klinische Studie:

Forschungsprojekte, die vor Beginn einer klinischen Studien (Erprobung am Menschen) durchgeführt werden.

Phase 1/2 der klinischen Studie:

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. Phase 1/2 der klinischen Studien sind bei seltenen Erkrankungen aufgrund der geringen Populationsgröße üblich.

Prioritäre Arzneimittel (Priority Medicines, PRIME):

Ein von der EMA eingeführtes Programm zur Unterstützung und Beschleunigung des Zulassungsprozesses für Prüfpräparate, die einen großen therapeutischen Vorteil gegenüber bereits verfügbaren Behandlungen bieten oder Patienten, für die es keine Behandlungsmöglichkeiten gibt, zugute kommen können. Für die PRIME-Bezeichnung sind die Ernennung eines Berichterstatters, eines frühzeitigen Dialogs und wissenschaftlichen Gutachtens über wesentliche Entwicklungsmeilensteine notwendig sowie die Tatsache, dass sich zu einem früheren Zeitpunkt im Antragsverfahren Produkte potenziell für eine beschleunigte Überprüfung qualifizieren.

Fortschrittliche Therapie aus dem Bereich der regenerativen Medizin (Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT):

Ein von der FDA eingeführtes Programm, das darauf abzielt, die Entwicklung und Zulassung von Produkten aus dem Bereich der regenerativen Medizin, einschließlich Gentherapieprodukten, zu beschleunigen. Die Bezeichnung ermöglicht eine engere und intensivere Zusammenarbeit mit der FDA, wodurch die mögliche Beschleunigung des Zulassungsprozesses gefördert wird.