

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 ASPIRO-Studie mitgeteilt, und heute wurden weitere Zwischendaten und Programmaktualisierungen 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 ASPIRO, die klinische Studie zu einer in der Erprobung befindlichen Gentherapie?**

- Mehr über die Sicherheit des in der Erprobung befindlichen Gentherapieprodukts (AT132) zu erfahren
- Zu erfahren, ob die AT132-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 AT132 zu ermitteln

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

- Sechs (6) Teilnehmer haben Dosisgaben von AT132 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 von AT132 später im Verlauf der klinischen Studie erhält
- Bislang erhielten alle Teilnehmer, die Dosisgaben erhalten haben, die erste Dosisstufe, die in der klinischen Studie beurteilt wird
- Heute wurde bekannt gegeben, dass der nächsten Teilnehmergruppe die nächste Dosisstufe verabreicht wird

**Was bedeutet die Entscheidung, zur nächsten Dosisstufe überzugehen?**

- Eines der Hauptziele von ASPIRO besteht darin, die optimale (sicherste und wirksamste) Menge (oder Dosis) von AT132 zu bestimmen
- Die Dosiserhöhung in Übereinstimmung mit dem Prüfplan ist der nächste Schritt zur Bestimmung der optimalen Dosis

**Wie sind wir zu der Entscheidung gelangt, zur nächsten Dosis überzugehen?**

- Audentes berät sich mit einer unabhängigen Monitorengruppe (Data Monitoring Committee, DMC), um zu bestimmen, ob es ratsam ist, mit der im Prüfplan vorgesehenen Dosiserhöhung fortzufahren. Der Prüfplan ist ein Dokument, das die Studie und deren Ablauf beschreibt und dem jeder an der Studie beteiligte Arzt Folge leistet

**Was ist eine DMC?**

- Eine DMC ist eine unabhängige Gruppe von Experten, die die Sicherheit der Patienten, die Wirksamkeit der Behandlung und die Durchführung einer laufenden klinischen Studie überwacht
- Die Mitglieder der DMC werden basierend auf ihrem tiefgreifenden Fachwissen, ihrer Vertrautheit mit der klinischen Studienmethodik, ihrem Fokus auf den Patienten und ihrer Fähigkeit ausgewählt, basierend auf Daten und medizinischem Urteilsvermögen auf rationale und konsensgesteuerte Art und Weise angemessene Empfehlungen zu machen

- Die DMC ist primär dafür verantwortlich, die Sicherheit und Interessen von Studienteilnehmern sicherzustellen und gleichzeitig die möglichen klinischen Aktivitäten zu beurteilen und die Durchführung der Studie zu überwachen. Einige ihrer Empfehlungen könnten Folgendes betreffen:
  - Erweiterung einer Dosiskohorte
  - Eröffnung einer Kohorte für eine höhere Dosis
  - Sicherheitsangelegenheiten
  - Qualität und Durchführung der Studie

### **Was ziehen wir in Erwägung, wenn wir entscheiden, ob wir zur nächsten Dosis übergehen?**

- Bei der Entscheidung, die Dosis zu erhöhen, werden viele Faktoren abgewogen:\*
  - Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus vorangegangenen Dosiskohorten (in diesem Fall die erste Dosiskohorte)
  - Daten aus präklinischen Studien
  - Die Möglichkeit eines zusätzlichen Nutzens oder Schadens
- Es ist wichtig, die Aufnahme und Dosisgabe von Teilnehmern in jeder neuen Kohorte zu staffeln, um das Auftreten von unerwünschten Ereignissen zu überwachen, bevor weitere Teilnehmer behandelt werden

\*Quelle:

<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM564952.pdf>

### **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 Mai 2018:*

- Es gab keine neuen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung

*Vorläufige, bisherige Wirksamkeitsergebnisse:*

- Im Mai 2018 wurden Daten zu den Beurteilungen aus Woche 24 für die Patienten 1, 2 und 4 (unbehandelte Kontrolle) sowie frühere Beurteilungen für die Patienten 5, 6 und 7 aus der Erweiterungsgruppe von Kohorte 1 mitgeteilt. Heute wurden Daten zu Patient 3 für Woche 24 veröffentlicht, darunter:
  - Anstieg der CHOP-INTEND-Werte, bei denen die neuromuskuläre Funktion gemessen wird
  - Rückgang der Beatmungsnotwendigkeit
  - Anstieg der Werte des Atemwegsdrucks

*Bisherige Muskelbiopsiebefunde:*

- Die bei (3) Teilnehmern bei der Erfassung der Ausgangswerte und in Woche 24 durchgeführten Muskelbiopsien zeigen eine Verbesserung, insbesondere einen Nachweis für:
  - 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 bei allen drei Patienten, 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.*

### **Welche Bedeutung haben die Muskelbiopsiedaten?**

- Für die Diagnose von XLMTM wird oft eine Muskelbiopsie verwendet. Die Biopsie zeigt die einzigartige Histopathologie (unter einem Mikroskop beobachtete Gewebeveränderungen), die durch die Erkrankung charakterisiert ist
- 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 AT132 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?**

- Die nächste geplante Veröffentlichung weiterer Daten wird zu einem späteren Zeitpunkt im Jahr 2018 auf dem 23. internationalen Kongress der World Muscle Society (vom 2. bis 6. Oktober 2018) erfolgen

### **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 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](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.

### **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).

### **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.

### **Dosiserhöhung:**

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.

**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.