

Zusammenfassung der Studienergebnisse

Eine klinische Studie zur Untersuchung der Wirkung und Sicherheit von AVXS-101 bei Säuglingen mit SMA Typ 1

Studiencode: AVXS-101-CL-302 oder COAV101A12301

Vielen Dank!

Das Novartis-Unternehmen AveXis, der Auftraggeber dieser klinischen Studie, möchte sich ganz herzlich bei allen Eltern und ihren Säuglingen bedanken, die an der klinischen Studie zu der **Behandlung AVXS-101 (Onasemnogene abeparvovec-xioi)** teilgenommen haben. Sie haben dazu beigetragen, dass neue Erkenntnisse darüber gewonnen werden konnten, wie AVXS-101 bei Säuglingen mit **spinaler Muskelatrophie (SMA) Typ 1**

Sie leisten einen wertvollen Beitrag zur medizinischen Forschung und Gesundheitsversorgung.

Die vorliegende Zusammenfassung bezieht sich nur auf die Ergebnisse dieser klinischen Studie. Andere klinische Studien können zu anderen Ergebnissen kommen. Die Ergebnisse vieler klinischer Studien werden von Wissenschaftlern und Gesundheitsbehörden, wie z. B. der Food and Drug Administration (FDA) in den USA und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), untersucht, um zu verstehen, welche Behandlungen wirksam sind und ob diese ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen. Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

Warum war diese Studie notwendig?

Wissenschaftler sind auf der Suche nach einer besseren Möglichkeit zur Behandlung der **spinalen Muskelatrophie** (kurz: **SMA**). Bei SMA handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen der Körper **Motoneuronen** verliert. Motoneuronen, auch als motorische Neuronen bezeichnet, sind die Nervenzellen im Rückenmark, die die Muskelbewegungen in Armen, Beinen, Brust, Gesicht, Hals und Zunge steuern. Im Falle von SMA sterben die Motoneuronen ab und können die Muskeln nicht anweisen, wie sie richtig arbeiten sollen. Die Muskeln werden schwach und verursachen folgende Probleme:

- Probleme, bestimmte Körperteile zu bewegen
- Atembeschwerden
- Schluckschwierigkeiten

Säuglinge mit **SMA Typ 1** haben diese Erkrankung bereits bei ihrer Geburt. Dabei treten Symptome normalerweise vor dem Alter von 6 Monaten auf. Ohne Behandlung können viele Säuglinge mit SMA Typ 1 ihren Kopf nicht halten oder sich nicht selbständig aufsetzen und werden unter Umständen nicht älter als 2 Jahre.

SMA Typ 1 wird durch ein fehlendes oder nicht funktionierendes Gen mit der Bezeichnung „Survival Motor Neuron 1“ (*SMN1*) verursacht. Motoneuronen benötigen *SMN1*, um überleben zu können. Bei einer Fehlfunktion des *SMN1*-Gens sterben die Motoneuronen ab und können die Muskeln nicht mehr steuern.

Was war der Zweck dieser Studie?

Im Rahmen dieser Studie sollten neue Erkenntnisse über die Sicherheit und Wirkung von AVXS-101 bei Säuglingen mit SMA Typ 1 gewonnen werden, einschließlich der Auswirkungen auf ihre Fähigkeit, sich selbständig aufzusetzen. Dies ist ein wichtiger Meilenstein in der Entwicklung eines Kindes.

AVXS-101 ist eine Gentherapie, die zur Behandlung von Säuglingen mit SMA Typ 1 entwickelt wurde. Eine **Gentherapie** ist eine Krankheitsbehandlung, bei der ein fehlendes oder nicht funktionierendes Gen korrigiert oder ersetzt wird. Bei Studienbeginn war AVXS-101 in keinem Land zur Behandlung von SMA Typ 1 zugelassen. Während der Durchführung der Studie wurde AVXS-101 in den USA und in anderen Ländern zur Behandlung von Säuglingen mit SMA Typ 1 zugelassen.

Eine frühere klinische Studie zu AVXS-101 hatte gezeigt, dass einige Säuglinge mit SMA Typ 1 nach der Behandlung länger lebten und eine bessere Muskelkraft hatten. Im Rahmen der vorliegenden Studie sollten auch die Ergebnisse der anderen Studie bestätigt werden.

Die wichtigsten Fragen, die in dieser Studie beantwortet werden sollten, waren:

- Wie viele Säuglinge konnten sich im Alter von 18 Monaten mindestens einmal für eine Dauer von 10 Sekunden ohne Hilfe aufsetzen?
- Welche gesundheitlichen Probleme traten bei den Säuglingen während der Studie auf?

Eine weitere Frage, die in dieser Studie beantwortet werden sollte, war:

- Wie viele Säuglinge waren im Alter von 14 Monaten noch am Leben und benötigten zu diesem Zeitpunkt keine Dauerbeatmung?

Studienbehandlung

In dieser Studie wurde die folgende Behandlung verabreicht:



AVXS-101, auch bekannt als **Onasemnogene abeparvovec-xioi**, das einmal in Form einer einstündigen intravenösen (i. v.) Infusion in eine Vene verabreicht wurde.

Wie lange dauerte diese Studie?

Diese Studie begann im August 2018 und endete im September 2020. Sie war so angelegt, dass alle Säuglinge so lange behandelt wurden, bis sie 6 Monate alt waren. Anschließend kamen sie bis zum Erreichen des Alters von 18 Monaten für Nachbeobachtungstermine ins Studienzentrum. Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen. Nach Studienende wurden die Informationen zu der Studienbehandlung gesammelt und ein Bericht der Studienergebnisse erstellt. Die vorliegende Zusammenfassung basiert auf diesem Bericht.

Wer nahm an dieser Studie teil?

33 Säuglinge mit SMA Typ 1 nahmen an der Studie teil, darunter 19 Mädchen und 14 Jungen. Alle Säuglinge waren zu Beginn der Studienteilnahme zwischen 2 und 6 Monate alt. Der Altersdurchschnitt lag bei 4 Monaten.

Die Studie wurde an 10 Krankenhäusern in Belgien, Frankreich, Italien und dem Vereinigten Königreich durchgeführt.

Um welche Art von Studie handelte es sich?

Es handelte sich um eine unverblindete Studie. Das bedeutet, dass die Eltern und das Studienteam wussten, dass die Säuglinge AVXS-101 erhielten.

Was geschah während der Studie?



Bis zu
einem
Monat

Während der Voruntersuchung

Nachdem die Eltern der Säuglinge ihre schriftliche Einwilligung erteilt hatten, wurde der Gesundheitszustand der Säuglinge überprüft, um sicherzugehen, dass sie an der Studie teilnehmen konnten. Die Säuglinge konnten unter folgenden Voraussetzungen in die Studie aufgenommen werden:

- Vorliegen einer durch Gentests bestätigten SMA Typ 1
- vorhandene Schluckfähigkeit oder mit Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme
- vorhandene Fähigkeit, im Normalfall ohne Unterstützung oder mit ein wenig Unterstützung durch ein Beatmungsgerät zu atmen
- keine anderen schwerwiegenden gesundheitlichen Probleme



1 Dosis

Während der Behandlung

Die Säuglinge erhielten AVXS-101 in Form einer etwa eine Stunde dauernden Infusion.

Nach der Infusion blieben sie 2 Tage lang mit ihrer Familie im Krankenhaus, damit ihr Gesundheitszustand genau überprüft werden konnte.



Bis zum
Alter von
18 Monaten

Während der Nachbeobachtung

Die Säuglinge kamen bis zum Alter von 18 Monaten häufig für Nachbeobachtungstermine ins Studienzentrum, wo ihr Gesundheitszustand überprüft wurde. Während der COVID-19-Pandemie erfolgten einige Termine per Telefonanruf, Videochat oder in Form eines Hausbesuchs. Bei den Terminen wurde die Fähigkeit der Säuglinge, sich selbständig aufzusetzen, sowie ihr allgemeiner Gesundheitszustand überprüft.

Nach dem Ende der Nachbeobachtungsphase wurden die Eltern gefragt, ob sie damit einverstanden sind, dass ihre Säuglinge an einer weiteren, eigenständigen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie teilnehmen.

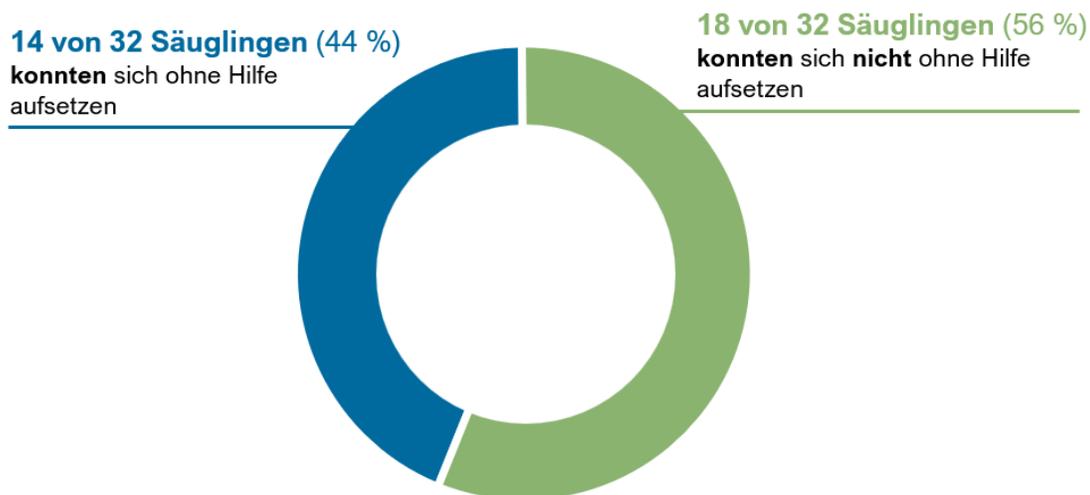
Zu welchen wesentlichen Ergebnissen kam die Studie?

Wie viele Säuglinge konnten sich im Alter von 18 Monaten mindestens einmal für eine Dauer von 10 Sekunden ohne Hilfe aufsetzen?

Bei den Besuchen am Studienzentrum wurden Videoaufzeichnungen von der Fähigkeit der Säuglinge, sich selbständig aufzusetzen, erstellt. Die Eltern jedes Säuglings konnten auch zwischen den Besuchsterminen Videos von ihrem Säugling erstellen und an das Studienteam schicken. Es wurde überprüft, wie viele Säuglinge sich im Alter von 18 Monaten für eine Dauer von mindestens 10 Sekunden ohne Hilfe aufsetzen konnten.

Im Alter von 18 Monaten konnten sich 14 von 32 Säuglingen (44 %) mindestens einmal ohne Hilfe aufsetzen.

Anzahl der Säuglinge, die sich vor dem Alter von 18 Monaten mindestens einmal selbständig aufsetzen konnten



Hinweis: In der Anzahl der Säuglinge wurde ein Säugling nicht berücksichtigt, der AVXS-101 einen Tag, nachdem er 6 Monate alt geworden war, erhielt, da dieser Säugling nicht zum Vergleich mit den anderen Säuglingen herangezogen werden konnte.

Wie sehen diese Ergebnisse im Vergleich zu Säuglingen aus, die im Rahmen einer früheren Beobachtungsstudie nicht AVXS-101 erhalten haben?

Man verglich diese Ergebnisse mit einer früheren Beobachtungsstudie an Säuglingen mit SMA Typ 1. Die Vergleichsgruppe bestand aus 23 Säuglingen, denen ebenfalls ein funktionierendes *SMN1*-Gen fehlte und die eine Standardbehandlung erhielten, da zum damaligen Zeitpunkt noch keine *SMN1*-Gentherapie zur Verfügung stand.

In der Vergleichsgruppe konnte sich keiner der 23 Säuglinge für eine Dauer von 10 Sekunden ohne Hilfe aufsetzen. Man kam zu dem Schluss, dass AVXS-101 im Rahmen dieser Studie eine bedeutende Wirkung auf die Fähigkeit der Säuglinge zum selbständigen Aufsetzen hatte.

Wie viele Säuglinge waren im Alter von 14 Monaten noch am Leben und benötigten zu diesem Zeitpunkt keine Dauerbeatmung?

Es wurde erfasst, wie viele Säuglinge das Alter von 14 Monaten erreichten und zu diesem Zeitpunkt keine Dauerbeatmung benötigten. Mit **Dauerbeatmung** wird die Unterstützung durch ein Beatmungsgerät bezeichnet, die:

- eine Tracheotomie (eine Operation, bei der ein Loch am Hals erzeugt wird, um eine Verbindung des Atemschlauchs zur Luftröhre herzustellen) erforderte
- mindestens 16 Stunden täglich an mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen erforderlich war

31 von 32 Säuglingen (97 %) erreichten das Alter von 14 Monaten und benötigten zu diesem Zeitpunkt keine Dauerbeatmung. In der früheren Beobachtungsstudie erreichten nur 6 der 23 Säuglinge (26 %) das Alter von 14 Monaten und benötigten zu diesem Zeitpunkt keine Dauerbeatmung. Man kam zu dem Schluss, dass AVXS-101 in dieser Studie eine bedeutende Wirkung auf das Überleben ohne erforderliche Dauerbeatmung im Alter von 14 Monaten hatte.

Welche gesundheitlichen Probleme traten bei den Säuglingen während der Studie auf?

Gesundheitliche Probleme, die im Rahmen klinischer Studien auftreten, werden als „**unerwünschte Ereignisse**“ bezeichnet.

Es bedarf vieler Untersuchungen, um herauszufinden, ob eine Behandlung ein unerwünschtes Ereignis verursacht. Wenn neue Behandlungen untersucht werden, werden daher alle unerwünschten Ereignisse beobachtet, die bei Teilnehmern auftreten, unabhängig davon, ob diese durch die Studienbehandlung hervorgerufen wurden oder nicht.

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Ereignisse, die während dieser Studie auftraten, zusammengefasst. Weitere Informationen zu den unerwünschten Ereignissen, die in dieser Studie auftraten, finden Sie auf den Websites, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind.

Ein **unerwünschtes Ereignis** ist jedes ungewollte Anzeichen oder Symptom, das bei Teilnehmern während einer Studie auftritt. Als „**schwerwiegend**“ bezeichnet man unerwünschte Ereignisse, wenn sie anhaltende Probleme verursachen, eine Versorgung im Krankenhaus erforderlich machen, einen längeren Krankenhausaufenthalt nach sich ziehen oder zum Tod führen. Diese Probleme können durch die Studienbehandlung verursacht sein oder auch nicht.

Was waren die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Bei 19 Säuglingen traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Ein Säugling starb während der Studie an gesundheitlichen Problemen, die auf eine Atemwegsinfektion im Zusammenhang mit seiner SMA Typ 1 zurückzuführen waren.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 3 von 33 Säuglingen (9 %) auftraten:

AVXS-101	
Von 33 Säuglingen (prozentualer Anteil %)	
Lungeninfektion Pneumonie	5 Säuglinge (15 %)
Fieber Pyrexie	4 Säuglinge (12 %)
Durchfall und Erbrechen Gastroenteritis	3 Säuglinge (9 %)
Infektion von Nase, Rachen, Atemwegen oder Lunge Atemwegsinfektion	3 Säuglinge (9 %)
Infektion von Nase, Rachen und Atemwegen Infektion der oberen Atemwege	3 Säuglinge (9 %)

Was waren die häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Bei 32 Säuglingen traten unerwünschte Ereignisse auf, die nicht schwerwiegend waren.

Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 8 von 33 Säuglingen (24 %) auftraten:

AVXS-101	
Von 33 Säuglingen (Prozent %)	
Fieber Pyrexie	20 Säuglinge (61 %)
Infektion von Nase, Rachen und Atemwegen Infektion der oberen Atemwege	10 Säuglinge (30 %)
Erbrechen Vomitus	8 Säuglinge (24 %)
Mögliche Anzeichen einer Leberschädigung (ermittelt anhand von Laboruntersuchungen)	
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	9 Säuglinge (27 %)
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	8 Säuglinge (24 %)
Hypertransaminasämie	8 Säuglinge (24 %)

Inwiefern war diese Studie hilfreich?

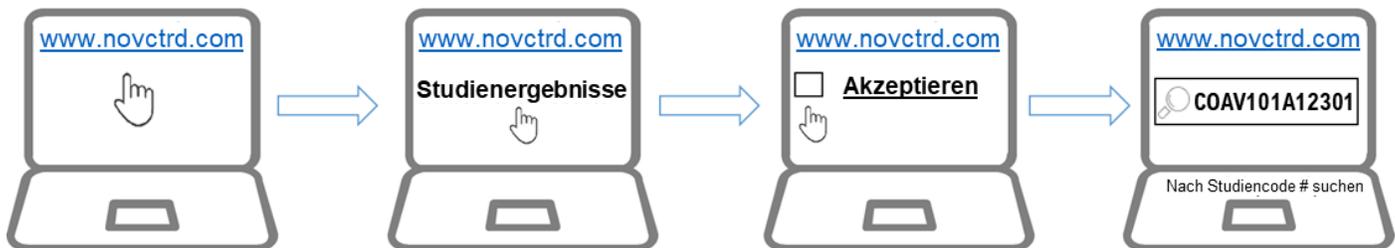
Diese Studie half Wissenschaftlern dabei, mehr über die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von AVXS-101 bei der Behandlung von Säuglingen mit SMA Typ 1 zu erfahren. Es wurde festgestellt, dass die Säuglinge in dieser Studie bis zum Alter von 18 Monaten eher in der Lage waren, sich aufzusetzen, als die Säuglinge in einer früheren Beobachtungsstudie, die die Studienbehandlung nicht erhielten. Darüber hinaus bestand bei den Säuglingen in der vorliegenden Studie eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sie im Alter von 14 Monaten noch am Leben waren und zu diesem Zeitpunkt keine Dauerbeatmung benötigten, als bei den Säuglingen in der früheren Beobachtungsstudie. Außerdem wurde festgestellt, dass es keine neuen Sicherheitsbedenken für die Säuglinge in dieser Studie gab.

Während der Durchführung dieser Studie erteilte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Mai 2020 eine bedingte Zulassung für AVXS-101 zur Behandlung von Säuglingen mit SMA Typ 1 bis zum Alter von 2 Jahren. Bedingte Zulassung bedeutet, dass die EMA AVXS-101 für ein Jahr zur Anwendung bei Säuglingen zugelassen hat und nach einem Jahr erneut prüft. Die bedingte Zulassung beruht auf verfügbaren Daten aus klinischen Studien, die zeigen, dass diese Gentherapie einen ungedeckten medizinischen Bedarf deckt und der Nutzen für die Patienten größer ist als das Risiko, das besteht, wenn man auf weitere Daten wartet. Nach Ablauf von jeweils einem Jahr nach Erteilung der bedingten Zulassung prüft die EMA weitere Daten aus klinischen Studien. Danach entscheidet sie entweder über die Verlängerung der bedingten Zulassung oder die Erteilung der uneingeschränkten Marktzulassung. Die Ergebnisse dieser Studie wurden der EMA im Rahmen ihrer Zulassungsprüfung vorgelegt.

Bitte beachten Sie, dass die vorliegende Zusammenfassung sich nur auf die Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie bezieht. Andere klinische Studien können zu anderen Ergebnissen kommen. Die Ergebnisse vieler klinischer Studien werden untersucht, um zu verstehen, welche Behandlungen wirksam sind und ob diese ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen. Es bedarf vieler Teilnehmer an verschiedenen klinischen Studien weltweit, um Fortschritte in der medizinischen Forschung und in der Gesundheitsversorgung zu erzielen. Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

Wo finde ich weitere Informationen über diese Studie?

Nähere Informationen zu den Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen dieser Studie finden Sie in der wissenschaftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse auf der englischsprachigen Website „Novartis Clinical Trial Results Database“ (www.novctrd.com).



Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auch auf den folgenden englischsprachigen Websites:

- www.clinicaltrials.gov. Geben Sie die NCT-Nummer **NCT03461289** in das Suchfeld ein.
- www.clinicaltrialsregister.eu. Geben Sie die EudraCT-Nummer **2017-000266-29** in das Suchfeld ein.

Vollständiger Studientitel: Eine unverblindete, einarmige klinische Einzeldosisstudie der Phase III zur Gensatztherapie für Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 mit einer oder zwei SMN2-Kopien, denen AVXS-101 in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wurde

Vielen Dank!

Vielen Dank an alle Säuglinge und ihre Eltern für die Mitwirkung an dieser Studie. Als Mitwirkende an einer klinischen Studie gehören Ihr Säugling und Sie zu einer großen Gemeinschaft von Studienteilnehmern weltweit. Sie haben dabei geholfen, wichtige medizinische Fragestellungen zu beantworten und neue medizinische Behandlungen zu erproben.



Novartis ist ein weltweit tätiges Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz, das Lösungen für die sich verändernden Bedürfnisse von Patienten auf der ganzen Welt anbietet.

+1-888-669-6682 (USA); +41-61-324-1111 (EU);
www.novartisclinicaltrials.com