

## Studienzusammenfassung

# START

Eine 24-monatige, offene, klinische Phase-1-Studie  
mit ZOLGENSMA bei symptomatischen  
Patienten mit SMA Typ 1<sup>1-3</sup>

Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit  
bei Patienten mit SMA Typ 1 24 Monate nach  
der Infusion und Zwischenergebnisse der  
Langzeitbeobachtung (LTFU – Long Term  
Follow Up, Datenschnitt 31.12.2019)<sup>1,2,4,5</sup>

**ZOLGENSMA** wird angewendet zur Behandlung von:<sup>1</sup>

- Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und klinisch bestätigter Diagnose von SMA Typ 1, oder
- Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens.

## 1. STUDIENAUFBAU

### 15 Patienten<sup>1,2</sup>

- Diagnose: klinische SMA Typ 1 mit 2 *SMN2*-Kopien
- **Therapeutische Kohorte (n = 12)\***  
Potentielle therapeutische ZOLGENSMA-Dosis  
Alter: 0,9 Monate bis 7,9 Monate
- *Niedrigdosis Kohorte (n = 3)\**  
*Minimal-effektive ZOLGENSMA-Dosis*

### 2 Jahre Sicherheits-Follow-up<sup>1</sup>

### Studienendpunkte<sup>2</sup>

#### Primärer Endpunkt:

- Sicherheit und Verträglichkeit

#### Sekundäre Endpunkte:

- Alter bei Tod oder der Notwendigkeit einer permanenten Beatmung\*\*

#### Explorative Endpunkte:

- Messung der Motorik  
(Entwicklung der Motorik basierend auf dem CHOP-INTEND Wert)
- Motorische Meilensteine und Entwicklungsfortschritte

### 15 Jahre Langzeit-Follow-up

(optional, n = 10 Patienten aus der therapeutischen Kohorte)<sup>4</sup>

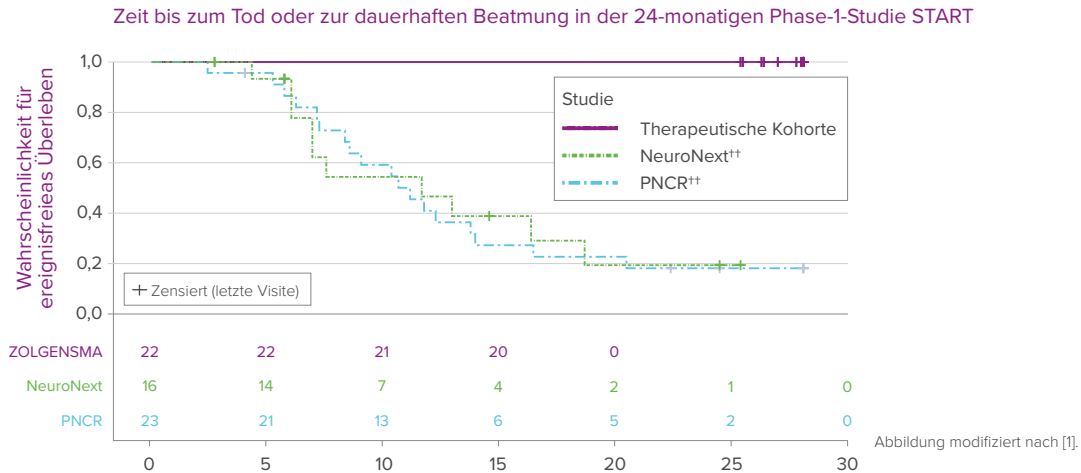
Letzter Datenschnitt: 31.12.2019<sup>5</sup>

\* In der START Studie hatte sich die in der therapeutischen Kohorte getestete höhere Dosierung als die effektive Dosis erwiesen, die später zugelassen wurde.

\*\* Permanente Beatmung definiert als mindestens 16 Stunden Atemhilfe pro Tag für durchgängig 14 Tage ohne Auftreten einer akuten, reversiblen Erkrankung oder eines perioperativen Zustandes.

## 2. ERGEBNISSE

### 2.1 ZOLGENSMA ermöglicht ein anhaltendes ereignisfreies Überleben bei symptomatischen Patienten mit SMA Typ 1<sup>1</sup>



Zwischenergebnisse der Langzeitstudie von START beim letzten Datenschnitt am 31.12.2019<sup>\*1,5</sup>



**Alle Patienten (n = 10/10),** die in der Langzeitstudie von START nachbeobachtet werden, **zeigten ein ereignisfreies Überleben bis zu 5,2 Jahre** nach der ZOLGENSMA-Infusion<sup>4,5</sup>

\* Stand der Daten: 31. Dezember 2019. 10 von 12 Patienten aus Studie CL-101, die die vorgeschlagene therapeutische Dosis ZOLGENSMA erhielten, werden in einer Langzeitstudie nachbeobachtet (letzter Datenschnitt: bis zu 5,2 Jahre (therapeutische Kohorte) nach der Dosisgabe). 4 der 10 Patienten erhielten während der Langzeitstudie zu einem Zeitpunkt eine begleitende Nusinersen-Behandlung. Das Aufrechterhalten der Wirksamkeit und das Erreichen von Meilensteinen können daher nicht bei allen Patienten allein auf ZOLGENSMA zurückgeführt werden.

° Sitzen ohne Unterstützung für mindestens 10 Sekunden gemäß den Kriterien der World Health Organization Multicentre Growth Reference Study.<sup>6</sup>

† Beinhaltet auch Patienten, die beim unabhängigen Sitzen für ≥ 5, 10 oder 30 Sekunden beobachtet wurden. 30 Sekunden sitzende Patienten sind in den Gesamtwerten für 10 Sekunden enthalten (World Health Organization).<sup>6</sup>

‡ Nach Item 20 der Bayley-Skala der Entwicklung von Neugeborenen und Säuglingen ist das Rollen definiert als eine nach rechts oder links ausgerichtete Drehung um mindestens 180° aus einer Rückenlage heraus.<sup>2</sup>

‡‡ Auf der Basis von Laborwerten gemäß CTCAE-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

†† Natürlicher Verlauf: Der Anteil der Patienten, die in 2 Studien mit Patienten mit SMA Typ 1 (SMN2 = 2 Kopien), durchgeführt vom Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCR) Netzwerk (n = 23) und dem Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials (NeuroNext, n = 16), ereignisfrei waren.<sup>1</sup>

§ Vier der 10 Patienten erhielten während der Langzeitstudie zu einem Zeitpunkt eine begleitende Nusinersen-Behandlung. Das Aufrechterhalten der Wirksamkeit und das Erreichen von Meilensteinen kann daher nicht bei allen Patienten allein auf Onasemnogen-Abepravovec zurückgeführt werden.

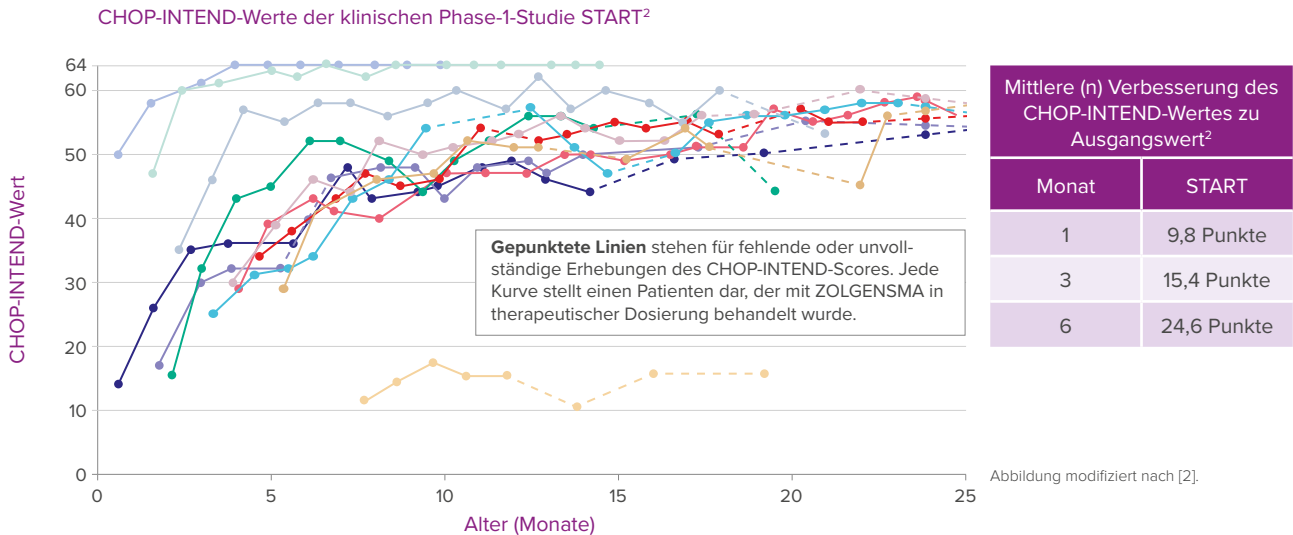
° n = 7/12 Patienten wurden vor der ZOLGENSMA-Therapie nicht enteral ernährt. n = 1/7 dieser Patienten erhielt nach ZOLGENSMA Ernährungsunterstützung, um die Wundheilung nach einer schwierigen Erholung von einer Skoliose-Operation zu fördern, wurden aber auch oral gefüttert.<sup>2</sup>

° Bei n = 10/12 Patienten wurde bei Baseline keine nicht invasive Beatmung angewendet. Bei n = 7/10 lag auch nach 24-monatigem Follow-up kein täglicher nicht invasiver Beatmungsbedarf vor.<sup>2</sup>

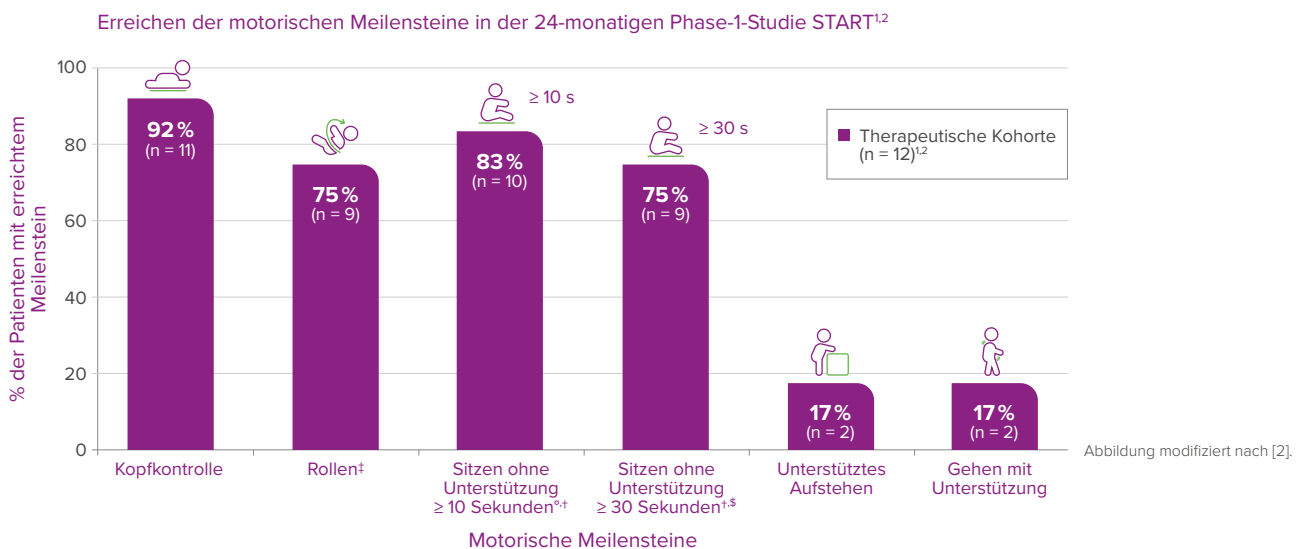
° Von den n = 5 Patienten, die vor ZOLGENSMA enterale Ernährung erhielten, konnten n = 4/5 am Ende der Studie oral ernährt werden; damit war insgesamt bei n = 11/12 eine orale Ernährung möglich, bei 6 davon ausschließl.<sup>2</sup>

## 2.2 Verbesserung des mittleren CHOP-INTEND-Wertes um 9,8 Punkte gegenüber Studienbeginn schon 1 Monat nach Infusion<sup>2</sup>

92 % (11/12) der Patienten erreichten mit ZOLGENSMA einen bis zu 24 Monate anhaltenden CHOP-INTEND-Wert  $\geq 40$ <sup>2</sup>



## 2.3 Patienten konnten nach der Infusion mit ZOLGENSMA fortlaufend Meilensteine erreichen und erhalten<sup>\*,1,2</sup>



2 weitere Patienten erreichten den Meilenstein „unterstütztes Stehen“ während der Langzeitbeobachtung<sup>1</sup>

In der START-Studie hat ZOLGENSMA einen bedeutsamen therapeutischen Nutzen bei symptomatischer SMA Typ 1 gezeigt.<sup>1,2</sup>

## 2.4 ZOLGENSMA ermöglichte eine Unabhängigkeit von Atem- und Ernährungsunterstützung<sup>2</sup>

Mit ZOLGENSMA überlebten Kinder mit SMA Typ 1 und 2 *SMN2*-Kopien im 24-monatigen Beobachtungszeitraum Atemwegserkrankungen im Kindesalter ohne Tracheostomie oder permanente Beatmung<sup>2</sup>

Erreichen von Fähigkeiten der bulbären Funktion während des 24-monatigen Beobachtungszeitraums in der therapeutischen Kohorte:

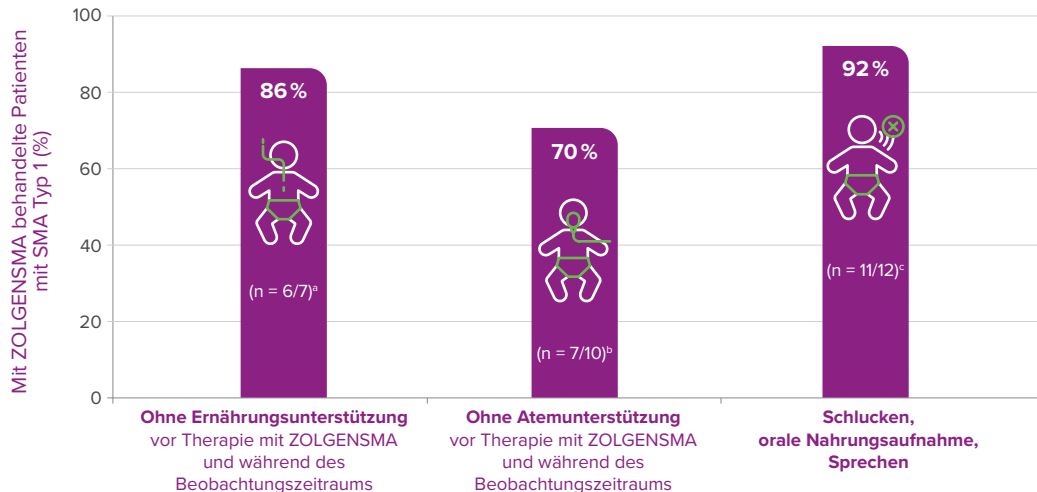


Abbildung modifiziert nach [2].

### 3. SICHERHEIT

Primärer Endpunkt – umfassende Daten zur Sicherheit wurden bei allen Patienten erhoben (Stand 7. August 2017)<sup>2</sup>

SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	NICHT SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE
<ul style="list-style-type: none"> <li>56 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, beobachtet bei 13 Patienten über beide Behandlungskohorten hinweg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>241 nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, über beide Behandlungskohorten hinweg</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon waren 2 behandlungsbedingte Grad-4-Nebenwirkungen<sup>##</sup> Bei beiden handelte es sich um erhöhte Transaminase-Spiegel, welche durch Prednisolon gemildert werden konnten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon waren 3 behandlungsbedingt Bei 2 Patienten handelte es sich um asymptomatisch erhöhte Transaminase-Spiegel, welche sich ohne zusätzliche Gabe von Prednisolon wieder besserten</li> </ul>

Während der Langzeitstudie traten bis zum letzten Datenschnitt keine neuen oder bisher nicht bekannten Sicherheitssignale auf.<sup>4,5</sup>

## ZOLGENSMA: Einmal-Gentherapie mit dem Ziel, die monogenetische Ursache der spinalen Muskelatrophie (SMA) zu behandeln.<sup>1</sup>

### Die klinische Studie START zeigte (therapeutische Kohorte):<sup>1,2,4,5</sup>

- 100 % ereignisfreies Überleben ohne Dauerbeatmung bis 5,2 Jahre<sup>5</sup> nach der Infusion bei symptomatischen Patienten mit SMA Typ 1
- Schnelle Verbesserung der motorischen Entwicklung basierend auf CHOP-INTEND-Werten
  - $\geq 40$  bei 92 % (n = 11/12) der symptomatischen Patienten mit SMA Typ 1
  - Anstieg um durchschnittlich 9,8 Punkte schon 1 Monat nach der Infusion
- Fortlaufendes Erreichen motorischer Meilensteine anhaltend bis zu 5,2 Jahre<sup>5</sup> nach der Infusion

SMA = spinale Muskelatrophie; SMN = Survival Motor Neuron; CHOP-INTEND = The Childrens' Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; LTFU = long-term follow-up Zwischenanalyse Stand 31.12.2019; NeuroNext = Exzellenz-Netzwerk für klinische Studien in den Neurowissenschaften, Kohorte im natürlichen Verlauf (Natural History); PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research, Kohorte im natürlichen, interventionslosen Verlauf (Natural History).

#### Referenzen

1. Fachinformation ZOLGENSMA (Onasemnogen-Abeprarovect), Stand März 2021. 2. Mendell J *et al.* *New Engl J Med.* 2017; 377(18): 1713–22. 3. Protocol for: Mendell J *et al.* Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:171-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198. Available at: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1706198/suppl\\_file/nejmoa1706198\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1706198/suppl_file/nejmoa1706198_protocol.pdf). Date accessed: April 2020. 4. ClinicalTrials.gov (2019). Long-term follow-up study for patients from AVXS-101-CL-101 (START). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03421977?term=ZOLGENSMA&draw=2&rank=2>. Date accessed: April 2020. 5. Mendell J *et al.* *LAN* 2020, ePresentation Poster Nr. ERP1108. 6. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *Acta Paediatr Suppl.* 2006; 450: 86–95.

#### Indikation und wichtige Sicherheitshinweise für ZOLGENSMA (Onasemnogen-Abeprarovect)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel. Tel: +49 6103 77 0; Fax: +49 6103 77 1234; online: <https://www.pei.de>, zu melden. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen können auch an Novartis gemeldet werden: E-Mail: [ams.novartis@novartis.com](mailto:ams.novartis@novartis.com).

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation von ZOLGENSMA 2 x 10<sup>13</sup> Vektorgenome/ml Infusionslösung.

#### ZOLGENSMA 2 x 10<sup>13</sup> Vektorgenome/ml Infusionslösung

**QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Allgem. Beschreibung: Onasemnogen-Abeprarovect ist ein Gentherapeutikum, d. d. humane Survival-Motoneuron-(SMN) Protein exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden rekombinanten adeno-assoziierten Vektor auf d. Basis d. Virus-Serotyps 9 (AAV9), d. d. cDNA des humanen SMN-Gens unter d. Kontrolle des Cytomegalievirus-Enhancers/Hühner- $\beta$ -Aktin-Hybrid-Promotors enthält. Onasemnogen-Abeprarovect wird durch DNS-Rekombinationstechnologie in menschlichen embryonalen Nierenzellen gebildet. **Zusammensetzung:** Jeder ml enthält Onasemnogen-Abeprarovect mit einer nominalen Konzentration von 2 x 10<sup>13</sup> Vektorgenomen (vg). Die Durchstechflaschen enthalten ein extrahierbares Volumen von mind. 5,5 ml bzw. 8,3 ml. Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen u. d. Kombination d. Füllvolumina in einer Fertigpackung werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht an d. Dosieranforderungen d. einzelnen Patienten angepasst. **Sonst. Bestandteile:** Tromethamin, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Poloxamer 188, Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser f. Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Behandl. v. Patienten mit 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelic Mutation im SMN1-Gen u. einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, o. Patienten mit 5q-assoziierte SMA mit einer biallelic Mutation im SMN1-Gen u. bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens. **GEGENANZEIGEN:** Überempf. geg. d. Wirkstoff o. einen der sonst. Bestandteile. **NEBENWIRKUNGEN:** Sehr häufig: Transaminasen erhöht. Häufig: Thrombozytopenie; Erbrechen; Fieber; Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Troponin-I erhöht. Häufigkeit nicht bekannt: Akutes Leberversagen; Akute Leberschädigung; Thrombotische Mikroangiopathie. **STAND D. INFORMATION:** März 2021. **INHABER D. ZULASSUNG:** Novartis Gene Therapies EU Ltd, Block B, The Crescent Building, Northwood, Santry, Dublin 9, D09 C6X8, Irland. **VERSCHREIBUNGSPFLICHTIG.**

Erstellungsdatum: April 2021 | Jobnr.: DE-ZOL-20-0069

Medical Information: E-Mail: [medinfoeema.gtx@novartis.com](mailto:medinfoeema.gtx@novartis.com) | Tel: (+49) 069 945189449