



Studienzusammenfassung

STRIVE-US¹

Einmal-Gentherapie **ZOLGENSMA** bei symptomatischen Patienten mit SMA Typ 1 und 2 *SMN2*-Kopien ermöglicht ereignisfreies Überleben und Verbesserung der motorischen Entwicklung sowie Unabhängigkeit von Beatmung und Ernährungsunterstützung¹

ZOLGENSMA wird angewendet zur Behandlung von:^{*,2}

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

SMA = Spinale Muskelatrophie; SMN = Survival Motor Neuron.

* ZOLGENSMA ist eine Gentherapie, die das humane Survival Motor Neuron (SMN) Protein exprimiert. Die Expression wird durch einen konstitutiven Promoter ermöglicht. Dadurch wird eine alternative Quelle der SMN-Proteinexpression in Motoneuronen bereitgestellt und es ist eine Verbesserung des Überlebens und der Funktion der transduzierten Motoneurone zu erwarten. Die zugelassenen Packungsgrößen umfassen einen Gewichtsbereich von 2,6 bis 21 kg.²

Was ist SMA?



SMA ist eine progressive, monogenetische, neuromuskuläre Erkrankung, verursacht durch eine biallelische **Deletion oder Mutation** des **SMN1-Gens**. Die Folge ist ein **Mangel an SMN-Protein**, der zu einer Dysfunktion der Motoneurone führt.¹



Durch das **SMN1-Gen** wird die Mehrheit des **funktionsfähigen SMN-Proteins** gebildet, dass für die **Motoneurone überlebensnotwendig** ist.²



Ohne ausreichende Mengen an SMN-Protein kommt es zu **irreversiblen Verlust der Motoneurone**, progressiver Muskelschwäche und **Tod oder Notwendigkeit einer permanenten Beatmung** bis zum 2. Lebensjahr.^{1,3-6}

ZOLGENSMA



ZOLGENSMA ist eine Einmal-Gentherapie mit dem Ziel, die monogenetische Ursache der spinalen Muskelatrophie (SMA) zu behandeln.^{1,2}



ZOLGENSMA **ersetzt die Funktion** des fehlerhaften **SMN1-Gens** durch ein funktionales Transgen, um die **SMN-Proteinexpression wiederherzustellen**.²

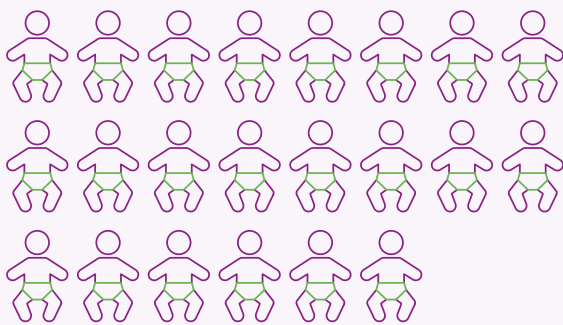


ZOLGENSMA wurde entwickelt, um das Fortschreiten der SMA zu verhindern.¹

In STRIVE-US wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von ZOLGENSMA an Patienten mit SMA Typ 1 und 2 *SMN2*-Kopien untersucht¹

Eine offene, einarmige, klinische Phase-3-Zulassungsstudie bei symptomatischen Patienten im Alter von < 6 Monaten¹

22 Patienten¹



- **Diagnose:** klinische SMA Typ 1 mit 1–2 *SMN2*-Kopien[#]
- **Alter bei Therapie:** < 6 Monate

Endpunkte¹

Co-primäre Endpunkte:

- Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 Sekunden im Alter von 18 Monaten[†]
- Ereignisfreies Überleben im Alter von 14 Monaten[†]

Co-sekundäre Endpunkte:

- Fähigkeit, sich zu entwickeln (Ability to Thrive) im Alter von 18 Monaten[§]
- Unabhängigkeit von Beatmung im Alter von 18 Monaten[¶]

Explorative Endpunkte:

- Erreichen von motorischen Meilensteinen der grobmotorischen Entwicklung
- Unabhängiges Sitzen für ≥ 10 Sekunden[†]
- Verbesserung der motorischen Funktion^{**}
- Alter beim Erreichen des unabhängigen Sitzens für > 30 Sekunden^{††}

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse
- Notwendiges Monitoring

Follow-up¹
Bis zum Alter von 18 Monaten

Laufende Langzeitstudie und Follow-up; Studie LT-002^{1,7}
(Optional für geeignete Patienten)

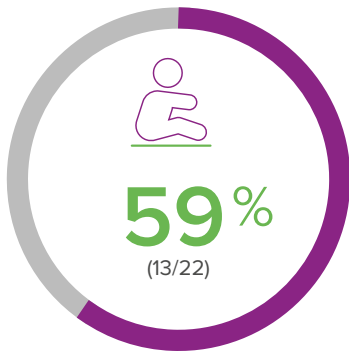
Ergebnisse der co-primären und co-sekundären Endpunkte wurden mit den Beobachtungen unbehandelter Patienten mit SMA Typ 1 verglichen¹

CHOP INTEND = The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; NIPPV = Noninvasive Positive Pressure Ventilator; SMN = Survival Motor Neuron; WHO = World Health Organisation.

* Unabhängiges Sitzen wurde definiert als das freie/alleinige Sitzen ohne Unterstützung für ≥ 30 Sekunden, gemäß Bayley-III-Kriterien grob- und feinmotorischer Fähigkeiten (Gross and Fine Motor Skills Subtests) Item 26. [†] Obwohl der Einschluss von Patienten mit einer *SMN2*-Kopie in dieser Studie möglich war, wurden keine eingeschlossen. [‡] Definiert als ohne Tod oder Dauerbeatmung für mindestens 16 Stunden/Tag für mindestens 14 Tage ohne Vorliegen einer akuten reversiblen Erkrankung oder eines perioperativen Zustands.

§ Der zusammengesetzte Endpunkt war definiert als keine mechanische Unterstützung oder andere, nicht-orale Methode bei der Ernährung, Tolerierung dünner Flüssigkeiten (belegt durch formelle Schluckuntersuchung) und Aufrechterhaltung des Gewichts. ¶ Beatmung wurde definiert als keine Notwendigkeit der täglichen Beatmung, bewertet anhand der tatsächlichen Nutzungsdaten, die von einem Trilogy[™] 100 NIPPV erfasst wurden. † Nach Bayley-III-Kriterien. ** Festgestellt anhand CHOP-INTEND. †† Zeitpunkt, an dem der Endpunkt erstmals erreicht wurde.

Statistisch signifikanter klinischer Nutzen wurde bei Patienten im Alter von 18 Monaten beobachtet¹

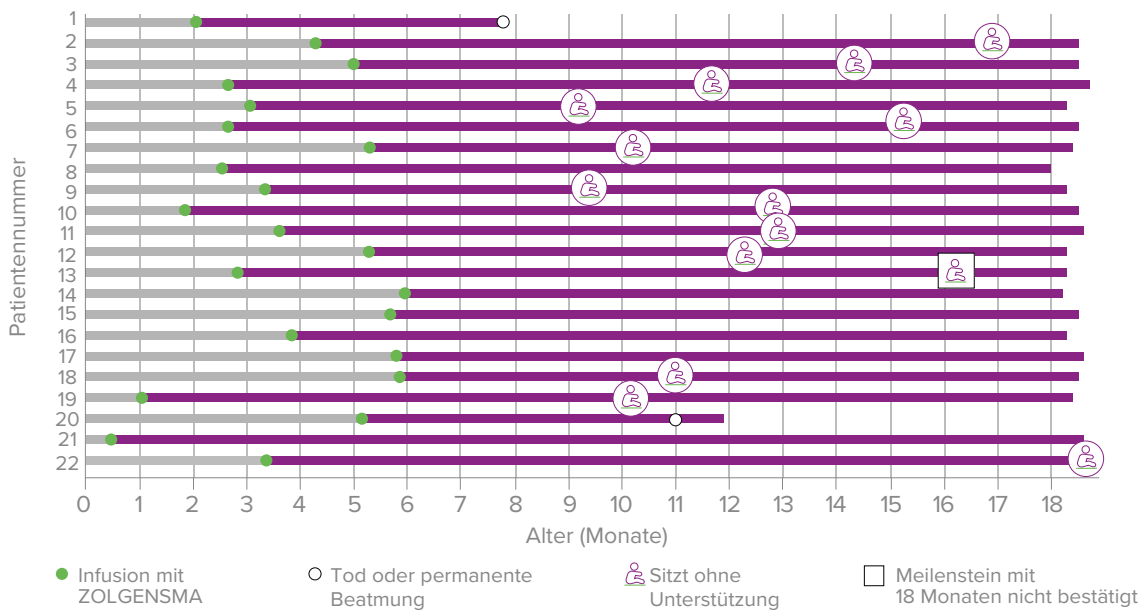


der Patienten erreichten den Meilenstein des unabhängigen Sitzens für ≥ 30 Sekunden im Alter von 18 Monaten^{1*}

(97,5%-KI: 36–100)

- Verglichen mit 0/23 unbehandelten Patienten der historischen Kontrollgruppe (PNCR) mit typischem Erkrankungsverlauf ($p < 0,0001$)
- 64% (14/22) der Patienten erreichten das unabhängige Sitzen für ≥ 30 Sekunden innerhalb des Beobachtungszeitraums.^{1†}

Überleben[‡] und Erreichen des unabhängigen Sitzens für ≥ 30 Sekunden^{8*}



Modifiziert nach Day et al. 2021 [Appendix].⁸

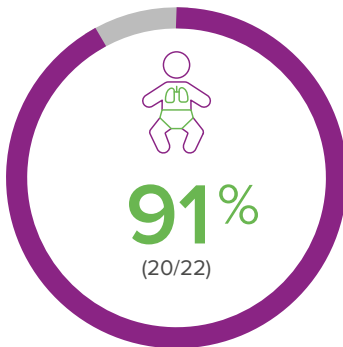
- Ein Patient erreichte den Meilenstein „unabhängiges Sitzen für ≥ 30 Sekunden“ im Alter von 16 Monaten, was jedoch bei der 18-Monats-Visite nicht bestätigt werden konnte, und hat damit den primären Endpunkt nicht erreicht¹

Unbehandelte Patienten mit SMA Typ 1 sind nicht in der Lage, unabhängig zu sitzen.^{1,3–6}

KI = Konfidenzintervall; IQR = interquartile range, Interquartilbereich; PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research.

* Diese Bewertung basiert auf der Bayley-Skala für den Bereich grob- und feinmotorische Fähigkeiten (Gross and Fine Motor Skills Subtexts) Item 26, „Sitzen ohne Unterstützung für ≥ 30 Sekunden“. † Patienten, die diesen Entwicklungsmeilenstein erreichten, taten dies im Medianen Alter von 12,55 Monaten (IQR: 10,2–15,2). ‡ Definiert als ohne Tod oder Dauerbeatmung für mindestens 16 Stunden/Tag für mindestens 14 Tage ohne Vorliegen einer akuten reversiblen Erkrankung oder eines perioperativen Zustands.

ZOLGENSMA steigerte signifikant das ereignisfreie Überleben ohne Dauerbeatmung der Patienten im Alter von 14 Monaten¹

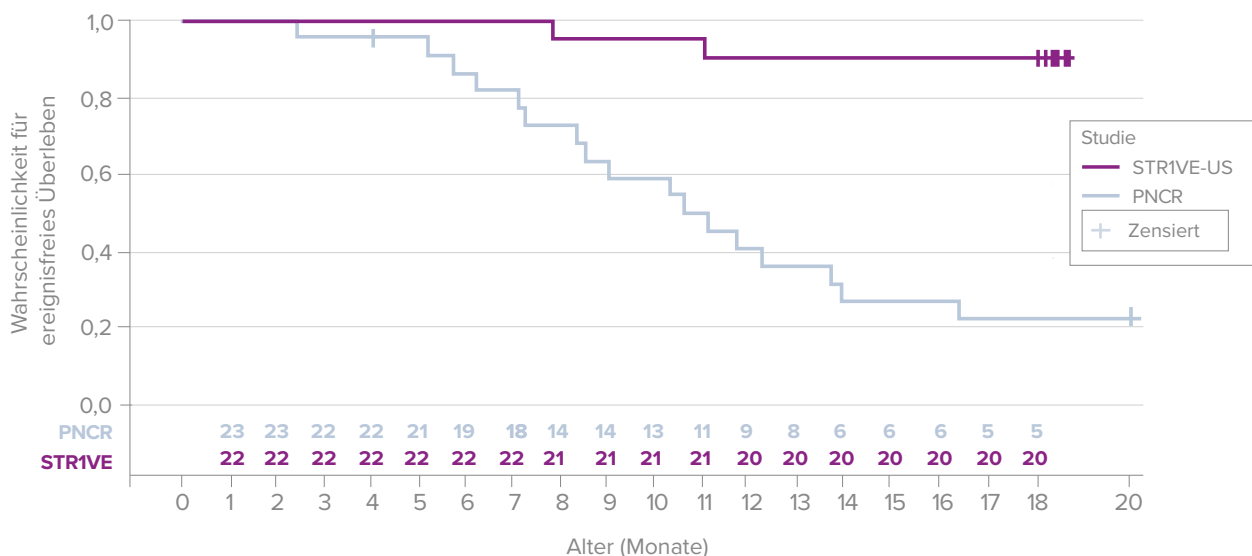


der Patienten zeigten ereignisfreies Überleben ohne Dauerbeatmung im Alter von 14 Monaten^{1*}

(95%-KI: 79–100)

- Gegenüber 26 % (95 %-KI: 8–44) der historischen Kontrollgruppe (PNCr, $p < 0,0001$)¹
- Das ereignisfreie Überleben ohne Dauerbeatmung wurde ebenfalls bei Patienten im Alter von 18 Monaten beobachtet und war im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit SMA ungesehen.¹

Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Wahrscheinlichkeit für ereignisfreies Überleben[†] der 22 Patienten nach Behandlung mit ZOLGENSMA gegenüber unbehandelten Patienten⁸

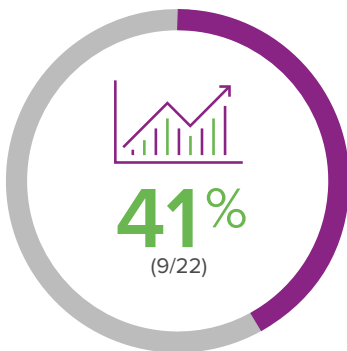


Modifiziert nach Day et al. 2021 [Appendix].⁸

26 % der unbehandelten Patienten mit SMA Typ 1 (historische Kontrollgruppe) waren im Alter von 14 Monaten am Leben.¹

ZOLGENSMA ist die erste Behandlung der SMA, die die Fähigkeit, sich zu entwickeln, in klinischen Studien untersuchte¹

Die Fähigkeit, sich zu entwickeln (Ability to Thrive)* ist ein Endpunkt, der sich aus der Fähigkeit zum Schlucken, ausschließlich Aufnahme oraler Ernährung und Aufrechterhaltung eines dem Alter entsprechenden Körpergewichts zusammensetzt.

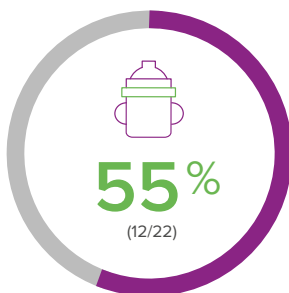


der Patienten erfüllten alle Kriterien des Endpunktes der Fähigkeit, sich zu entwickeln, im Alter von 18 Monaten¹

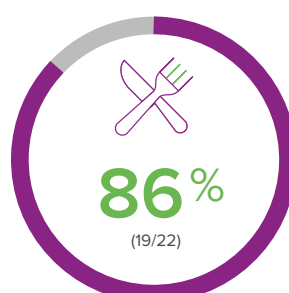
(97,5%-KI: 21–100; $p < 0,0001$
ggü. historischer Kontrollgruppe (PNCR))

Die Fähigkeit, sich zu entwickeln, wurde anhand folgender Kriterien bewertet:¹

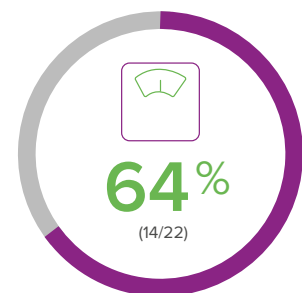
Fähigkeit, effizient zu schlucken und dünne Flüssigkeiten zu tolerieren



Ausschließlich orale Ernährung



Ein dem Alter entsprechendes Körpergewicht

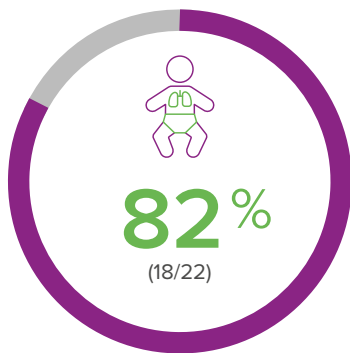


68 % (15/22) der Patienten waren zu keinem Zeitpunkt auf eine nichtorale Ernährung angewiesen.¹

KI = Konfidenzintervall; PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research; SMA = Spinale Muskelatrophie; WHO = World Health Organization.

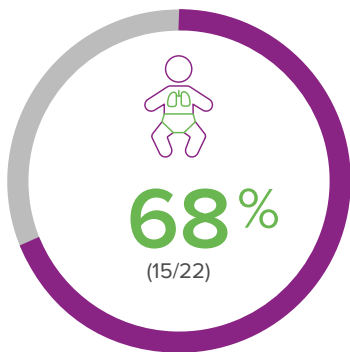
* Der zusammengesetzte Endpunkt der Fähigkeit, sich zu entwickeln, umfasste folgende Kriterien: Die Fähigkeit, dünne Flüssigkeiten zu tolerieren, welches anhand einer formalen klinischen Schluckuntersuchung nachgewiesen wurde (z. B. Schluckuntersuchung am Bett oder per Videofluoroskopie); Ausschließlich orale Ernährung, definiert als die Unabhängigkeit von nichtoralen oder mechanischen Unterstützung (z. B. Magensonde); und dem Aufrechterhalten eines dem Alter entsprechenden Körpergewichts, was mindestens dem dritten Perzentil der Wachstumsstandards für Kinder der WHO gemäß Alter und Geschlecht entspricht.

In der STRIVE-US-Studie zeigten Patienten eine Unabhängigkeit von Beatmung im Alter von 18 Monaten¹



der Patienten benötigten nach Behandlung mit ZOLGENSMA keine Beatmung*, basierend auf Trilogy NIPPV-Daten¹

($p < 0,0001$ ggü. historischer Kontrollgruppe (PNCR))

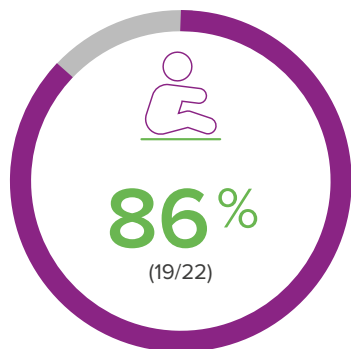


der Patienten benötigten zu keinem Zeitpunkt während der klinischen Studie eine nicht-invasive Beatmung¹

Von 7 Patienten, die während der Beobachtungszeit nicht-invasiv beatmet wurden, wurde bei 5 eine Nutzung des Trilogy NIPPV nachgewiesen, und bei 2 Patienten eine Beatmung durch ein nicht-Trilogy-Gerät.¹

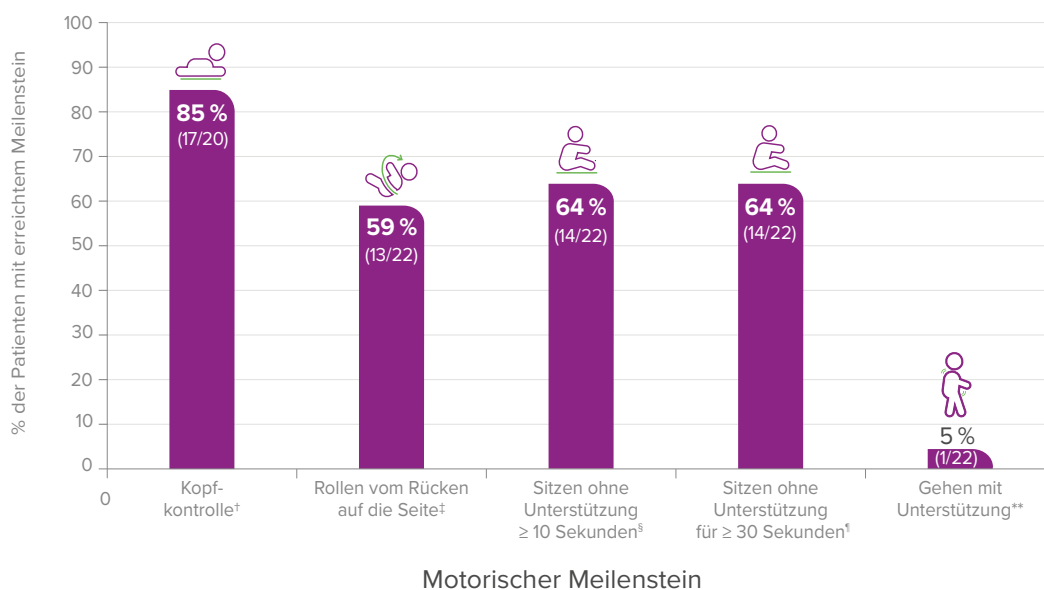
ZOLGENSMA ermöglichte eine Unabhängigkeit von nicht-invasiver Beatmung, die in der Regel bei unbehandelten Patienten mit SMA Typ 1 und 2 SMN2-Kopien nicht erreicht wird.^{1,3-6}

In der STRIVE-US-Studie erreichten Patienten nach Behandlung mit ZOLGENSMA neue motorische Meilensteine¹



der Patienten erreichten mindestens einen motorischen Meilenstein¹

Fortlaufendes Erreichen motorischer Meilensteine im Alter von 18 Monaten in der klinischen Phase-3-Studie STRIVE-US^{8*}



Modifiziert nach Day et al. 2021 [Appendix].⁸

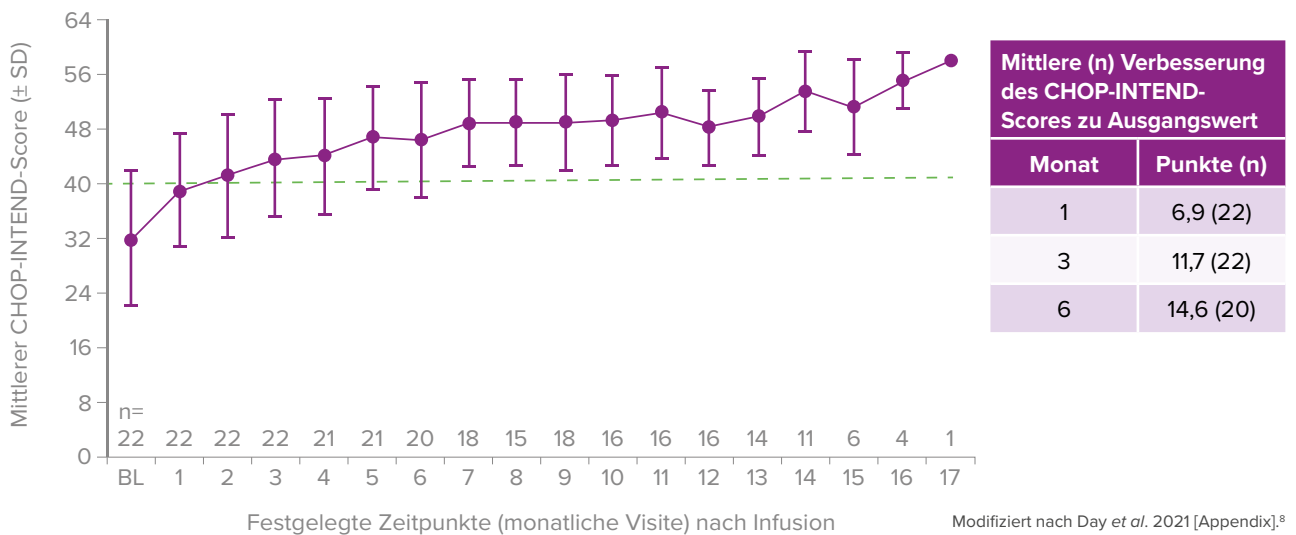
Viele behandelte Patienten erreichten die festgelegten exploratorischen motorischen Meilensteine, was gegenläufig zum natürlichen Verlauf der SMA ist.^{1,3-6}

MGRS = Multicentre Growth Reference Study; SMA = Spinale Muskelatrophie; WHO = World Health Organization.

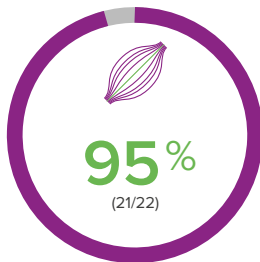
*Die Beurteilung der motorischen Meilensteine erfolgte anhand von Videoaufnahme der Ausführung durch einen unabhängigen zentralen Gutachter. [†]Nach den Bayley-III-Kriterien der grobmotorischen Entwicklung Item #4: hält den Kopf ≥ 3 Sekunden ohne Unterstützung aufrecht. Zwei Patienten hatten laut ärztlicher Beurteilung bei Studienbeginn bereits Kopfkontrolle, bevor sie die ZOLGENSMA-Infusion erhielten. [‡]Nach den Bayley-III-Kriterien der grobmotorischen Entwicklung Item #20: Dreht sich vom Rücken auf die rechte und linke Seite. [§]WHO MGRS Definition: Kind sitzt mit erhobenem Kopf aufrecht für über 10 Sekunden; keine Nutzung der Arme oder Hände um den Körper zu stabilisieren oder sich abzustützen. [¶]Nach den Bayley-III-Kriterien der grobmotorischen Entwicklung Item #26: Sitzt unabhängig für ≥ 30 Sekunden. ^{**}Nach den Bayley-III-Kriterien der grobmotorischen Entwicklung Item #42: Geht unabhängig ≥ 5 Schritte, zeigt Koordination und Balance.

Schnelle Verbesserungen der motorischen Funktion waren 1 Monat nach Behandlung zu beobachten, mit einer mittleren Veränderung von 6,9 Punkten vom Ausgangswert^{1*}

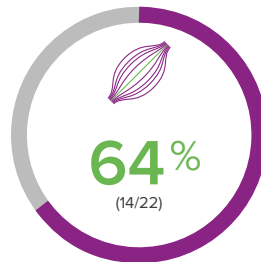
Beurteilung der motorischen Funktion anhand CHOP-INTEND^{8†}



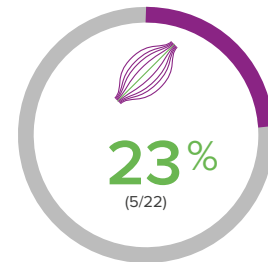
Verbesserungen der motorischen Funktion wurden anhand CHOP-INTEND bewertet¹



der Patienten
erreichten einen Score
≥ 40,0 Punkte



der Patienten
erreichten einen Score
≥ 50,0 Punkte



der Patienten
erreichten einen Score
≥ 60,0 Punkte

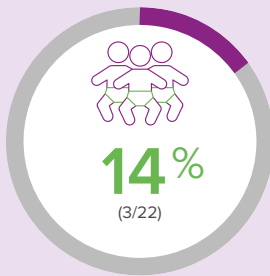
- In der historischen Kontrollgruppe (PNCr) erreichte nur einer von 23 Patienten (4%) einen CHOP-INTEND-Score ≥ 40 Punkte.
- In historischen Kontrollgruppen nahm der CHOP-INTEND-Score über die Zeit ab (und erreichte in der Regel nie 40 Punkte)^{6,8}

95% der Patienten konnten einen CHOP-INTEND-Score von über 40,0[†] erhalten oder erreichen, was in der Regel bei SMA Typ 1 und 2 SMN2-Kopien nicht erreicht wird.^{1,3-6}

In der Regel wurde ZOLGENSMA gut toleriert mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil¹

In STRIVE-US gemeldete unerwünschte Ereignisse (UEs)¹

Behandlungsbedingte UEs¹



der Patienten hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (beurteilt durch Investigator) nach Verabreichung von ZOLGENSMA:

- Zwei Patienten hatten behandlungsbedingt erhöhte Lebertransaminasewerte

Sechs Patienten hatten erhöhte AST-Werte und fünf Patienten hatten erhöhte ALT-Werte. Diese Ereignisse wurden als nicht schwerwiegend eingestuft.

Nicht behandlungsbedingte UEs¹

Die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden UEs waren: Bronchiolitis, Pneumonie, Atemversagen und Respiratorische Synzytial-Virus Bronchiolitis
Die häufigsten UEs waren Fieber (26 Ereignisse in 12 Patienten)*

Alle Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE)¹

Notwendiges Monitoring^{1,2}

- Die Patienten sollten vor der Behandlung auf eine zugrunde liegende Leberfunktionsstörung untersucht werden. Die Leberwerte sollten nach der Behandlung engmaschig überwacht und die Prednisolondosis entsprechend angepasst werden.
- Die Thrombozytenzahl sollte vor und nach der Verabreichung überwacht werden.
- Auch wenn keine kardialen Ereignisse in der STRIVE-US-Studie beobachtet wurden, sollten Patienten gemäß der Fachinformation überwacht werden.

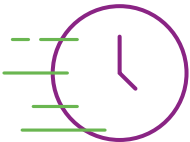
Die Sicherheitsdaten der STRIVE-US-Studie bestätigten die Beobachtungen der Phase-I-Studie START^{1,10}

ZOLGENSMA zeigte signifikanten klinischen Nutzen im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit SMA Typ 1¹

STRIVE-US zeigte:¹



ZOLGENSMA ermöglichte Verbesserungen des ereignisfreien Überlebens, der Erreichung motorischer Meilensteine sowie der Unabhängigkeit von Beatmung und Ernährungsunterstützung



Schnelle und anhaltende Verbesserungen der motorischen Entwicklung konnten anhand des CHOP-INTEND-Scores gezeigt werden



Bestätigung der Wirksamkeit und des positiven Nutzen-Risiko-Profiles von ZOLGENSMA bei Patienten mit SMA, Typ 1 und 2 *SMN2*-Kopien, die in der Phase-I-Studie START beobachtet wurden¹⁰

Referenzen:

1. Day JW, et al. *Lancet* 2021. 2. Fachinformation ZOLGENSMA (Onasemnogen-Abeprarovect), Stand März 2021. 3. Mailman MD, et al. *Genet Med.* 2002;4:20–26. 4. Finkel RS, et al. *Neurology.* 2014;83:810–7. 5. Kolb SJ, et al. *Ann Neurol.* 2017;82:883–91. 6. Mercuri E, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:84. 7. ClinicalTrials.gov (2020). Long-term follow-up study of patients receiving onasemnogene abeparvovec. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04042025?term=ZOLGENSMA&draw=2&rank=4>. Date accessed: March 2021. 8. Day JW, et al. *Lancet* 2021 [supplementary appendix]. 9. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *Acta Paediatr Suppl.* 2006; 450: 86–95. 10. Mendell J et al. *New Engl J Med.* 2017; 377(18): 1713–22.

Novartis Gene Therapies

Jobnummer: DE-ZOL-21-0014 | Erstellungsdatum: Mai 2021

Medical Information: E-Mail: medinfoemea.gtx@novartis.com | Tel: (+49) 069 945189449



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.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation von ZOLGENSMA 2 x 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung.

ZOLGENSMA 2 x 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: **Allgem. Beschreibung:** Onasemnogen-Abeprarovect ist ein Genterapeutikum, 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-β-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 10¹³ 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-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen u. einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, o. Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen 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.**