

Update: Status der AVXS-201 Gentherapie für das Rett-Syndrom

Bereitgestellt von **Randy Carpenter, MD** / am 31. Oktober 2018

Die gesamte Rett-Community hatte am 3. Mai dieses Jahres Grund zu feiern, da AveXis Pläne für die Einreichung des IND-Antrags für das Rett-Gentherapieprogramm AVXS-201 zu Ende 2018 / Anfang 2019 **offiziell bekannt gab**. Am 15. Mai hielten wir alle den Atem an, als Novartis AveXis für 8,7 Milliarden USD übernahm und wog ab, ob Novartis das Rett-Gentherapieprogramm innerhalb seiner umfangreichen therapeutischen Vorhaben priorisieren würde. Seit der Übernahme hat RSRT zahlreiche Gespräche mit der Geschäftsleitung von Novartis (einschließlich des Vorstandsvorsitzenden von Novartis) sowie AveXis geführt. Wir freuen uns Ihnen mitteilen zu können, dass Novartis dem ursprünglichen Zeitplan verpflichtet ist, welcher somit durchführbar bleibt. Mit der ausstehenden Zulassung durch die FDA soll Anfang des nächsten Jahres eine klinische Studie beginnen.

Bei der **Investorenpräsentation** vom 18. Oktober 2018 schilderte Novartis insbesondere die planmäßige Abgabe zur behördlichen Genehmigung für Produkte in aktueller Entwicklung. Diese Tabelle bestätigt offiziell die Absicht, AVXS-201 zur Behandlung des Rett-Syndroms zu entwickeln. Daraus folgt, dass Novartis derzeit voraussieht, dass es mindestens drei Jahre dauern wird, die für die FDA-Zulassung des Gentherapieprodukts erforderlichen Studien abzuschließen. Die Vermarktung wird natürlich nur dann stattfinden, wenn die Gentherapie ausschlaggebende Ergebnisse liefert.

Planned filings 2018 to ≥ 2022

2018	2019	2020	2021	AVXS-201 Rett Syndrome	≥ 2022	
BYL719 [®] + fully HR+ HER2 (-) postmenopausal rlx. 2nd line	INC280 NSCLC	AVXS-101 SMA Type 2/3 [®]	ABL001 CML 3rd line	AVXS-201 Rett Syndrome	LJC242 Non-alcoholic steatohepatitis	ACZ885 Adjuvant NSCLC
LC1639 Cushing's disease	PDR001 + Taltir [®] +Mekinist [®] Metastatic BRAF V600E melanoma	QAW039 Asthma	QGE031 CSJ/CJ [®]	BYM338 Hip fracture recovery	LJN452 Non-alcoholic steatohepatitis	BYM338 Sarcoma
RTH258 HAMD	SEC101 Stickle cell disease	Entresto [®] Post-acute myocardial infarction	ACZ885 1 st Line NSCLC	CAD106 Alzheimer's disease	LM1070 Spinal muscular atrophy	CFZ533 Sjogren's Syndrome
LAM320 MSP1 tuberculosis	Cosentyx [®] rivaroxan [®]	Cosentyx [®] Pain [®]	ACZ885 2 nd Line NSCLC	CFZ533 Solid Organ Transplant	LOU064 Chronic spontaneous urticaria	Cosentyx [®] AS H2O1 [®]
Lucentis [®] ROP [®]	Entresto [®] Heart failure (PEF) [®]	Jakavi [®] Chronic GVHD [®]	Kymriah [®] CLL [®]	CNP205 Alzheimer's disease	MTV273 Multiple myeloma	Kymriah [®] + pembrolizumab - r/r DLBCL
Lucentis [®] Diabetic retinopathy	OMB157 Relapsing multiple sclerosis	Jakavi [®] Acute GVHD [®]	Kymriah [®] r/r DLBCL w/ 1 st relapse	CSJ117 Severe Asthma	QBW251 COVID [®]	INC280 NSCLC (EGFR)
	QMF149 Asthma	RTH258 Diabetic macular edema	Kymriah [®] r/r Follicular Lymphoma	ECF843 [†] Dry eye	UNR844 Presbyopia	Kiesqali [®] HR+, HER2 (-) BC (adjuvant)
	QVM149 Asthma	Xolair Nasal Polyps		EMA401 Periparturient neuropathic pain	VAY736 Autoimmune Hepatitis	PDR001 combo Metastatic Melanoma
	LA-EP2006 (pegfilgrastim, US) Chemotherapy-induced neutropenia and others, based on expansion			HDM201 Acute myeloid leukemia	VAY785 [®] Non-alcoholic steatohepatitis	Rydapt [®] AML [®] (FLT3 wild type)
				KAE609 Malaria	VPM087 CRC 1L/RCC 1L [®]	RTH258 Retinal vein occlusion
				KAF156 Malaria	ZPL389 Atopic dermatitis	VAY736 Primary Sjogren's syndrome
				LHW090 Resistant hypertension	ABL001 CML 1 st line	



Obwohl das Vorankommen langsam erscheinen mag, wenn man eine Person mit dem Rett-Syndrom liebt – hinter den Kulissen befinden sich eine Menge Arbeit und große Fortschritte. Wir haben das Glück, dass AveXis und Novartis Erkenntnisse aus der Behandlung von spinaler Muskelatrophie durch AVXS-101 auch in der Rett-Gentherapie anwenden können, um die Entwicklung von AVXS-201 anzuregen und zu beschleunigen. Zur Sicherheit erforderliche Tierstudien wurden gemäß den FDA-Standards wiederholt durchgeführt und Studienberichte zur Einreichung bei der FDA

erstellt. Das klinische Team hat mit erfahrenen Ärzten, Wissenschaftlern sowie dem RSRT zusammengearbeitet, um den Entwurf der ersten klinischen Studie zu optimieren. Gleichzeitig hat das Fertigungsteam die Herstellungsprozesse und Qualitätsbeurteilungen den FDA-Standards entsprechend optimalisiert. Die Gentherapie ist ein neuer therapeutischer Ansatz, in welchem Wissen und Kompetenz rapide zunehmen. Es gibt viel zu lernen – was nur erreicht werden kann, wenn Gentherapien zur klinischen Studie am Menschen vorangebracht werden. Momentan ist es nicht möglich, das Therapiepotenzial der Gentherapie für Menschen mit dem Rett-Syndrom vorherzusagen. Die Sicherheit der Studienteilnehmer ist jedoch das Hauptanliegen jeglicher ersten Studie eines Therapeutikums, das am Menschen getestet wird. Die FDA verfügt derzeit über mehr als 700 aktive „Investigational New Drug“-Anträge aus der Gentherapie (Collins) und deshalb auch über eine Vielzahl von Tier- und Humandaten, welche die Evaluierung der Sicherheit ermöglichen. Ich bin zuversichtlich, dass die FDA unserem Entwurf der klinischen Studie eine angemessene Abwägung von Risiko und Nutzen für Studienteilnehmer zusichern wird.

Eine aufregende Zeit liegt vor uns.