

Factsheet

Klinische Evidenz zu Onasemnogen abeparvovec intrathekal (OAV101B)

Das klinische Entwicklungsprogramm zur intrathekal verabreichten Einmal-Genersatztherapie Onasemnogen abeparvovec (OAV101B; Itvisma®) zeigt dessen Wirksamkeit und Sicherheit bei Patient*innen mit Spinaler Muskelatrophie (SMA). Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie STEER zeigte bei therapienaiven Patient*innen mit SMA im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren, eine statistisch signifikante Verbesserung des HFMSE-Gesamtscores im Vergleich zu einer Scheinintervention.¹ Die Phase-IIIb-Studie STRENGTH deutete auf den klinischen Nutzen bei vorbehandelten Patient*innen mit SMA im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren hin, bei denen eine Stabilisierung der motorischen Funktion erreicht wurde.² Das Sicherheitsprofil war über die klinischen Studien hinweg konsistent.¹⁻³

Phase-III-Studie STEER: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit bei therapienaiven Patient*innen¹

Die STEER-Studie (NCT05089656) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und scheinkontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen abeparvovec intrathekal bei 126 therapienaiven Patient*innen mit SMA-Typ 2. Die Teilnehmer*innen waren zwischen ≥ 2 und < 18 Jahre alt, konnten selbstständig sitzen, aber nie eigenständig gehen. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 3:2 randomisiert und erhielten entweder eine einmalige intrathekale Dosis Onasemnogen abeparvovec (n = 75) oder eine Scheinintervention (n = 51). Das durchschnittliche Alter bei der Verabreichung betrug 5,89 (2,1–16,6) Jahre in der Behandlungsgruppe und 5,87 (2,4–14,2) Jahre in der Scheinintervention.

Ergebnisse des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte¹

In der STEER-Studie führte die Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec intrathekal im primären Endpunkt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE)-Gesamtscores um 2,39 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit 0,51 Punkten unter Scheinintervention (Least Squares [LS]-Mittelwertdifferenz: 1,88 Punkte; p = 0,0074). Der HFMSE ist ein validiertes und etabliertes SMA-spezifisches Instrument zur Beurteilung motorischer Funktionen und zur Verlaufsbeurteilung der Erkrankung. Die Verbesserung wurde zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Applikation beobachtet (Abb. 1).

Als einer der wichtigsten sekundären Endpunkte wurde die Funktion der oberen Extremitäten mittels des *Revised Upper Limb Module* (RULM) bewertet. Auch hier zeigte sich ein positiver Trend zugunsten von Onasemnogen abeparvovec intrathekal. Die Veränderung des RULM-Scores gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Behandlungsgruppe 2,44 Punkte im Vergleich zu 0,92 Punkten unter Scheinintervention (LS-Mittelwertdifferenz: 1,52; p = 0,0122^a).

^a Angegeben sind nominale p-Werte ohne Kontrolle der Multiplizität. Aufgrund des vorab festgelegten multiplen Testverfahrens konnte keine statistische Signifikanz geltend gemacht werden.

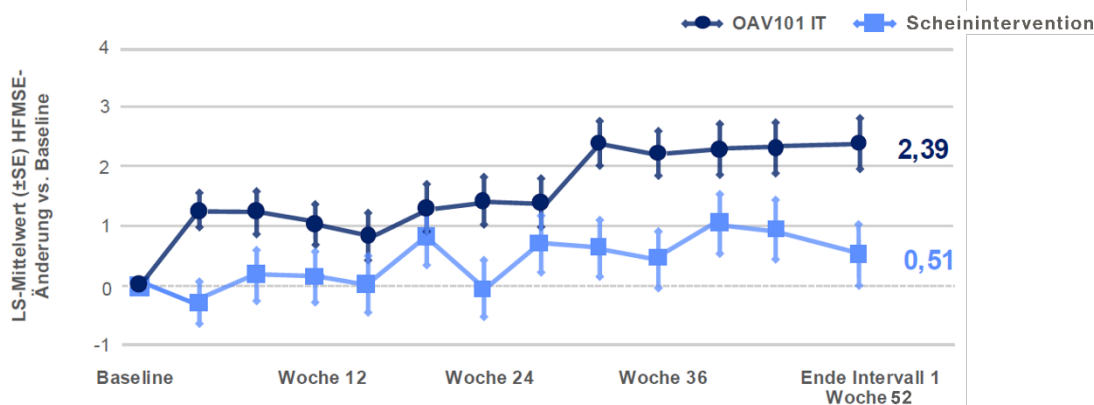


Abb. 1: Änderungen des HFMSE-Scores über 52 Wochen im Vergleich zur Baseline in der Studie STEER. Der primäre Endpunkt wurde mit einem signifikanten HFMSE-Anstieg unter Onasemnogen abeparvovec intrathekal vs. Scheinintervention erreicht.

HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; LS: Least Squares; OAV101 IT: Onasemnogen abeparvovec intratheka; SE: Standardfehler

Abb. mod. nach [1]

Phase-IIIb-Studie STRENGTH: Motorische Stabilisierung bei vorbehandelten Patient*innen²

Die STRENGTH-Studie (NCT05386680) ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-IIIb-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen abeparvovec intrathekal bei vorbehandelten Patient*innen mit SMA im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren, die selbstständig sitzen konnten, jedoch nie selbstständig gegangen waren und zuvor mit Nusinersen oder Risdiplam behandelt worden waren. In der Studie wurden 27 Patient*innen mit einem durchschnittlichen Alter von 7,4 Jahren (2,4–17,7) eingeschlossen. Die durchschnittliche Dauer der vorherigen Behandlung mit Risdiplam und Nusinersen betrug 2,98 bzw. 4,32 Jahre. Die Patient*innen erhielten eine einmalige intrathekale Dosis Onasemnogen abeparvovec.

Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen²

Der primäre Endpunkt der Studie war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit. Die Wirksamkeitsanalysen deuteten bei den vorbehandelten Patient*innen auf eine Stabilisierung der motorischen Funktion über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen hin. Die Veränderung des HFMSE-Scores gegenüber dem Ausgangswert betrug im Mittel 1,05 Punkte (LS-Mittelwert) (Abb. 2). Auch die Funktion der oberen Extremitäten, gemessen mit dem RULM-Score, blieb über 52 Wochen stabil. Die mittlere Veränderung des RULM-Scores gegenüber dem Ausgangswert betrug 0,59 Punkte (LS-Mittelwert). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Onasemnogen abeparvovec intrathekal eine potenzielle Therapieoption für Patient*innen mit SMA darstellen könnte, die bereits eine Behandlung mit Nusinersen oder Risdiplam erhalten haben.

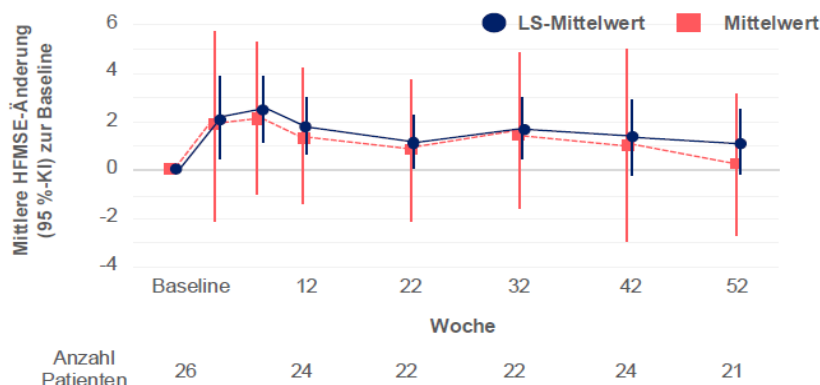


Abb. 2: Änderungen des HFMSE-Scores über 52 Wochen im Vergleich zur Baseline in der Studie STRENGTH. Die Analyse des sekundären Endpunktes zeigte bei den vorbehandelten Patient*innen unter Onasemnogen abeparvovec intrathekal eine Stabilisierung der motorischen Funktion über 52 Wochen. Der Endpunkt erreichte jedoch keine statistische Signifikanz

HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares

Abb. mod. nach [2]

Klinische Studien: Integriertes Sicherheitsprofil

Das Sicherheitsprofil von intrathekal verabreichtem Onasemnogen abeparvovec (OAV IT) wurde in den Studien STEER, STRENGTH und der Phase-I-Studie STRONG untersucht und erwies sich als konsistent und handhabbar.¹⁻³

In der zulassungsrelevanten Studie STEER war die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen (AEs) (OAV101B, 97,3%; Scheinintervention, 90,2%), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) (OAV101B, 28,0%; Scheinintervention, 33,3%) und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESIs) (OAV101B, 16,0%; Scheinintervention, 13,7%) in beiden Behandlungsarmen ähnlich.¹ Die häufigsten in beiden Behandlungsarmen berichteten AEs waren Infektionen der oberen Atemwege (OAV101B, 34,7%; Scheinintervention, 29,4%) sowie Fieber (OAV101B, 25,3%; Scheinintervention, 23,5%).¹ Die häufigsten SAEs waren in der OAV101B-Gruppe Pneumonien (12,0%) und Erbrechen (4,0%), während in der Scheininterventionsgruppe Pneumonien (13,7%) sowie Infektionen der unteren Atemwege (7,8%) am häufigsten berichtet wurden.¹ Auch bei den AESIs zeigten sich insgesamt vergleichbare Häufigkeiten in beiden Behandlungsarmen. Hierzu zählten vorübergehende Thrombozytopenie (OAV101B, 5,3%; Scheinintervention, 3,9%) sowie Hepatotoxizität (OAV101B, 9,3%; Scheinintervention, 9,8%).¹ Potenziell auf eine Dorsalwurzelganglien (DRG)-Toxizität hindeutende, sensorische Ereignisse wurden in beiden Behandlungsarmen selten beobachtet (OAV101B, 2,7%; Scheinintervention, 2,0%).¹ Die klinische Präsentation umfasste einzelne Fälle von Hypoästhesie, Parästhesie und peripherer sensorischer Neuropathie.¹ Erhöhungen der Lebertransaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) wurden unter Onasemnogen abeparvovec intrathekal häufiger beobachtet als unter Scheinintervention, waren jedoch in der Regel vorübergehend und sprachen gut auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden an.¹

Das Sicherheitsprofil von Onasemnogen abeparvovec intrathekal in der Studie STRENGTH war konsistent mit den Sicherheitsdaten aus der Studie STEER – es wurden keine thrombotischen Mikroangiopathien, neuen Malignome oder kardialen AEs berichtet.^{1,2}

Auf Basis der Daten der Phase-III-Studie STEER sowie der unterstützenden Phase-IIIb-Studie STRENGTH und der Phase-I/II-Studie STRONG wurde Onasemnogen abeparvovec (OAV101B; Itvisma®) am 30. Juni 2026 für die intrathekale Behandlung von Kindern ab zwei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen zugelassen.⁴ Damit ist Onasemnogen abeparvovec als intrathekale Applikation die erste und derzeit einzige, als Einmalgabe verabreichte und auf einem adeno-assoziierten viralen Vektor (AAV) basierende Gensatztherapie, die in der Europäischen Union für diese breite SMA-Patient*innengruppe zugelassen ist.

Weiterführende Informationen zur Erkrankung und dem Wirkmechanismus: Siehe Factsheet „Onasemnogen abeparvovec (OAV101B) – Einmal-Gensatztherapie bei Spinaler Muskelatrophie“

Referenzen

1. Proud CM et al. Nat Med. 2026; 32(2):481-487 + Supplement.
2. Kwon JM et al. Nat Med. 2026; 32(2):488-493.
3. Finkel, RS et al. J Neuromuscul Dis. 2023; 10,3:389-404.
4. Fachinformation Itvisma®, aktueller Stand.

###

Pressekontakt

Yasmin Messer
Communications and Engagement Manager Neuroscience
Novartis Pharma GmbH
presse.deutschland@novartis.com