Seite 11:

Schriftliche Zustimmung der FDA zu Schlüsselementen der Embolden-Zulassungsstudie erhalten

Design Offene, einmalige, Baseline-Kontrolle (d. h. der Patient fungiert als eigene Kontrolle)

Patientenpopulation Weibliche Kinder im Alter von ≥ 3 Jahren mit Rett-Syndrom, was mit unserer Analyse des Krankheitsverlaufs übereinstimmt, die zeigt, dass die Patienten nur selten neue Fähigkeiten erlernen bzw. Entwicklungsmeilensteine erreichen oder Fähigkeiten wiedererlernen, die sie nach der Regression verloren haben ($\sim$ Alter ≥ 3)

Dosis 1E15 vg

Erster Zielpunkt Verbesserung eines beliebigen Entwicklungsmeilensteins/einer beliebigen Fähigkeit, erfasst durch Videoaufzeichnungen.

Seite 12:

FDA akzeptiert Übertragung einer Phase 1/2-Studie in eine Zulassungsstudie

Phase 1/2- Teil

- 10 Teilnehmer erhielten NGN-401 (1E15 vg)
- 8 weibliche Teilnehmer im Alter von 4-10 Jahren
- 2 Mädchen im Alter von > 11 Jahren
- Erste klinische Daten zu 4 Teilnehmern Nov 2024
- Aktualisierte Daten Voraussichtlich im 2H 2025

Embolden: Klinische Zulassungsstudie

Offene, basiskontrollierte Studie zur Bewertung einer Einzeldosis von NGN-401 (1E15 vg)

Ages > 3 Jahre

N = 18* (Drei pädiatrische Patienten hatten zuvor eine Dosis von 3E15 vg im Rahmen der Phase 1/2 erhalten.)

- Patientinnen mit klassischem Rett-Syndrom in der Phase nach der Regression der Krankheit
- Klinische Diagnose und genetische Bestätigung der pathogenen MECP2 Mutation
- Klinischer Gesamteindruck-Schweregrad

(CGI-S) von 4-6

Seite 13:

28 Entwicklungsfähigkeiten und Entwicklungsmeilensteinen aus der Studie zum Krankheitsverlauf, die in der Embolden-Studie ausgewertet werden sollen.

Feinmotorik/Handfunktion

- Nach einem Spielzeug gegriffen
- Nimmt ein Getränk aus einem festgehaltenen Becher ohne Hilfe
- Greifen nach einem Gegenstand mit dem Pinzettengriff
- Pinzettengriff angewendet (entweder verfeinert oder modifiziert)
- Mit den Fingern essen
- Übertragen eines Objekts von einer Hand in die andere
- Hat mit einem Löffel/einer Gabel ohne Hilfe gegessen

Grobmotorik/ Beweglichkeit

- Sitzen mit Unterstützung, wenn sie platziert werden
- Sitzen ohne Stütze, wenn sie platziert werden
- Zum Sitzen kommen
- Zum Stehen gebracht
- Stehen, während man sich festhält
- Selbstständiges Stehen
- Um Möbel herumgehen oder sich an einer Person festhalten
- Selbstständiges Gehen
- Mit Hilfe die Treppe hinaufgestiegen
- Treppe ohne Hilfe hinaufgestiegen
- Mit Hilfe die Treppe hinuntergestiegen
- Ohne Hilfe die Treppe hinuntergestiegen
- 10 Meter gelaufen, ohne zu stürzen

Kommunikation

- Reagiert auf bekannte Namen/Wörter
- Befolgt Aufforderung mit Hilfe einer passenden Gestik
- Befolgt Aufforderung ohne Gestik
- Zeigt auf etwas, das das Kind haben möchte
- winkte auf Wiedersehen
- Gebrabbelt
- Verwendet Wörter mit Bedeutung
- Spricht in Sätzen (2 Wörter oder mehr mit Bedeutung)

Fähigkeiten, die aufgrund ihrer Aussagekraft für die Betreuungspersonen ausgewählt wurden und nur selten über 3 Jahre erlernt werden*.

*US-amerikanische Studie zum Krankheitsverlauf des Rett-Syndroms (RNHS), gefördert von den NIH, Clinicaltrials.gov-Kennung: NCT02738281. Abgerufen von der International Rett Syndrome Foundation (IRSF); basierend auf einer Analyse von >400 Probanden

Seite 14:

Rett-Syndrom- Betreuer Studie belegt klinische Bedeutung von Entwicklungsmeilensteinen/Fähigkeiten

- Rett-Syndrom-Betreuungspersonen gaben ihre Sichtweise zur Sinnhaftigkeit der Fortschritte von Entwicklungsmeilensteinen/Fähigkeiten in den Kernbereichen des Rett-Syndroms an: Feinmotorik, Grobmotorik und Kommunikation
- Alle abgefragten Fähigkeiten, über alle Kategorien hinweg, wurden von der Mehrheit der Befragten als sinnvoll erachtet
- Die Betreuungspersonen gaben an, dass die Belastung durch das Rett-Syndrom immens ist und eine 24-Stunden-Betreuung erforderlich ist, um die Bedürfnisse ihrer Tochter zu erfüllen.
- Ein Zugewinn an Fähigkeiten oder eine Verbesserung der Symptome würde nicht nur den Patienten, sondern auch ihren Betreuern, Geschwistern und der erweiterten Familie Erleichterung verschaffen.
- Jede Verbesserung der Fähigkeiten oder der Symptome, die ihrer Tochter ein gewisses Maß an Unabhängigkeit bzw. eine geringere Abhängigkeit ermöglichen würde, wäre von großer Bedeutung.

Seite 15:

Rückmeldungen zur Bedeutung der Meilensteine/Fähigkeiten für die Entwicklung zeigen Beispiele aus dem wirklichen Leben für mögliche Verbesserungen

Fortschritte in der Feinmotorik:

- Verbesserung der Kommunikationsfähigkeiten
- Mehr Selbstständigkeit beim Essen
- Soziale Verbesserungen/ Teilnahme an den Mahlzeiten

Feedback der Betreuungsperson

„Ich muss sie mit jedem Löffel, jedem Bissen füttern, den sie isst. Aber wenn wir etwas Essen auf vor ihr platzieren, könnten und sie sich selbst Essen holen könnte, wäre das eine große Hilfe. Das ist wahrscheinlich eines der, größeren Ziele, die sie erreichen muss, um unabhängig zu sein.“

Grobmotorische Fortschritte:

- Förderung einer größeren körperlichen Autonomie
- Verringerung der körperlichen Belastung des Pflegepersonals
- Erhöhung der Sicherheit durch Verringerung des Sturzrisikos
- Erhöhte Sicherheit bei der Nahrungsaufnahme durch aufrechtes Halten des Körpers
- Ermöglicht Selbstständigkeit und Unabhängigkeit.

„Selbst eine kleine Verbesserung wäre bedeutsam, wenn sie auch nur für 30 Sekunden oder weniger mit einer Unterstützung stehen kann und ihr eigenes Gewicht selbst halten könnte, dann könnten wir sie in ihren Rollstuhl drehen, anstatt sie anheben zu müssen.“

Verbesserungen in der Kommunikation:

- Verringerung des Leidensdrucks, wenn die Tochter Verletzungen/Schmerzen nicht angeben kann.

- Bessere Voraussetzungen dafür, dass die Bedürfnisse und Wünsche der Tochter angemessen erfüllt werden können, ohne dass man sie erraten muss

- Beseitigung von Unsicherheiten bei Interaktionen mit anderen/Fremden

„Man geht sofort zu den üblichen Fragen über:

"Tut der Bauch weh? Ist das so? Ist das so?" ...Es ist schwer zu sagen, ob sie sich einfach nur unwohl fühlt oder ob etwas passiert ist...Die Frustration auf ihrer Seite ist, wie Sie sich vorstellen können, dass sie einfach versucht, es jemandem zu sagen und niemand versteht, was sie zu sagen versucht."

Quantitative Umfrage im November und Dezember 2024 mit 30 Rett-Syndrom- Betreuungspersonen für Mädchen und Frauen im Alter von 3 bis 22 Jahren; qualitative Folgestudie im Dezember 2024 und Januar 2025 mit 27 Rett-Syndrom- Betreuungspersonen (Untergruppe der quantitativen Befragten) für Töchter im Alter von 3 bis 22 Jahren.

Seite 16:

Phase 1/2 Daten unterstützen das Zulassungsverfahren

-Dauerhafte Verbesserungen über mehrere Bereiche hinweg, einschließlich einer Zwei-Punkte-Verbesserung des CGI-I bei allen Teilnehmern, mit Übereinstimmung des Nutzens über die Skalen hinweg.

-Beständige Fortschritte in den klinischen Kernbereichen Handfunktion, Grobmotorik und Kommunikation, trotz heterogener Präsentation

-Klinisch bedeutsamer Zugewinn an Fähigkeiten und Entwicklungsmeilensteinen, der über die im Krankheitsverlauf beobachteten Daten hinausgeht.

-Objektive Verbesserungen in den autonomen Bereichen Schlaf und Verstopfung
Schnelles Ansprechen nach der Behandlung, mit Vertiefung der Verbesserung im Laufe der Zeit.

-1E15 vg NGN-401-Dosis, die als allgemein gut verträglich gilt*

Stand der Daten zum Stichtag 17. Oktober 2024

*Stand: 2. Juni 2025; HLH-Überwachungs- und Behandlungsprotokoll wurde im Januar 2025 dem Phase-1/2-Protokoll hinzugefügt

HLH = hämophagozytische Lymphohistiozytose

Seite 20:

Ausgangslage:

7 Jahre alt

Leichte Erkrankung

Keine ruhige Handhaltung möglich, keine Fähigkeit, Objekte zu halten

Feinmotorik benutzt einen Fingergriff

Hält Flasche oder Tasse ohne Deckel

Benutzt Löffel/Gabel zur
Nahrungsaufnahme

Überträgt Gegenstände
zwischen den Händen

Gehen, atoxischer Gang, keine Fähigkeit zum Treppensteigen

Grobmotorik Spitz-Fuß-Gang

Geht ohne Hilfe eine Treppe hinauf

Geht ohne Hilfe eine Treppe hinunter

Schwere Beeinträchtigung, nicht in der Lage, Aufforderungen zu befolgen

Kommunikation Befolgt Aufforderung ohne Gestik

Macht Armbewegung für „Bye Bye“ (Winke Winke)

Zeigt durch Antippen was sie möchte

*** Nach der Behandlung mit NGN-401**

Seite 21:

Pt:2 Verbesserungen in mehreren Bereichen der schweren Beeinträchtigungen die sich zu Beginn zeigten und sich im Laufe der Zeit verbesserten was aufgrund des Krankheitsverlaufs des Rett-Syndroms nicht zu erwarten war.

Ausgangslage:

4 Jahre alt

Schwere Beeinträchtigung,
unfähig, die Hände zu benutzen

Feinmotorik greift nach einem Objekt

benutzt Pinzettengriff, um nach einem Objekt zu greifen

isst selbständig

ataktisches Gangbild
braucht Hilfe beim Stehen

Grobmotorik steht selbstständig aus sitzender Position auf

 Bückt sich, berührt den Boden, und erhebt sich

 Geht mit Hilfe über die Bordsteinkante

Schwere Beeinträchtigung,
unfähig,
Befehle zu befolgen,
nicht sprechend

Kommunikation Befolgt Aufforderung ohne Hinweis durch Gestik

 Benutzt Wörter mit einer Bedeutung

*** Nach der Behandlung mit NGN-401**

Seite 22:
Pt:3 Verbesserungen in mehreren Bereichen nicht zu erwarten basierend auf dem
Krankheitsverlauf des Rett-Syndroms

Ausgangslage:
6 Jahre alt

Schwere Schluckstörungen (Dysphagie)

Fingergriff

Feinmotorik benutzt Pinzettengriff

 kann selbstständig essen

Kann nicht sitzen oder gehen

Grobmotorik sitzt selbstständig

*** Nach der Behandlung mit NGN-401**

Seite 23:

Pt:4 Frühzeitige Verbesserungen der Handfunktion aufgrund des Krankheitsverlaufs des Rett-Syndroms nicht zu erwarten

Ausgangslage:

7 Jahre alt

Zittrige Hände,
unfähig, Gegenstände zu halten

Feinmotorik benutzt Pinzettengriff

 kann Besteck zur Nahrungsaufnahme verwenden
 (ohne Hilfe)

*** Nach der Behandlung mit NGN-401**

Seite 24:

Alle Teilnehmer* erlebten eine Verbesserung der autonomen Leistungsfähigkeit, gemessen durch objektive Beurteilungen

Pt:1 und Pt:2

wiesen zu Beginn Schlafdefizite auf, und zeigten Verbesserungen bei den Schlafparametern, die mit einem tragbaren Messgerät gemessen wurden

- Die Schlafeffizienz von LD:1 stieg von 83% auf 90% nach 6 Monaten
- LD:2: Die Schlafeffizienz stieg von 90% auf >95% nach 6 Monaten, gilt als ideal

Pt:41, Pt:2 und Pt:4

Klagten über Verstopfung zum Ausgangszeitraum und verzeichneten Verbesserungen im Laufe der Zeit, gemessen an der von der Betreuungsperson angegebenen modifizierten Bristol Stool Form - Skala

Pt: 3

zu Beginn der Studie hatte die Patientin Schluckstörungen (Dysphagie) und musste aufgrund von Aspiration mit pürierter Nahrung gefüttert werden nach 9 Monaten nach der Verabreichung konnte sie Flüssigkeiten aus einem Behälter schlucken und Lebensmittel kauen und schlucken.

Seite 25:

Update zur Phase 1/2-Studie

- Im Jahr 2025 wurden 3 Teilnehmer in der Kohorte 4-10 Jahre und 2 Teilnehmer in der Kohorte > 11 Jahre behandelt.
- Kein Nachweis von HLH
- Risikominderung für HLH im Design der Phase 1/2 und der Zulassungsstudie berücksichtigt
- Dosis von/über 1E14 vg/kg nicht erlaubt
- In der ersten Woche nach der Verabreichung: tägliche Überwachung der HLH mit Schwerpunkt auf „die drei Fs“ - Eisen, Fieber und abnehmendes Blutbild (Zytopenie)
- Ausschluss von Probanden mit einer Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor der Verabreichung und COVID innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening
- Vor der Verabreichung müssen die Zentren das Medikament Anakinra vorrätig haben und einen lokalen HLH-Experten zur Verfügung stellen.
- Eingeschlossene HLH-Behandlung 1. Linie - hochdosierte Kortikosteroide, 2. Linie - Anakinra
(Die Behandlung der hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) zielt darauf ab, die überschießende Immunreaktion zu unterdrücken und, falls möglich, die auslösende Ursache zu behandeln. Die Therapie kann eine immunsuppressive Behandlung mit Medikamenten wie Dexamethason und Etoposid, sowie eine allogene Stammzelltransplantation umfassen)

Seite 26:

Kein Nachweis eines HLH/Hyperinflammatorischen Syndroms auf der 1E15 vg Dosisstufe

- Bei keinem Teilnehmer traten die „drei Fs“ auf - Fieber, erhöhtes Eisen (Ferritin) und fallendes Blutbild (Zytopenie)
- Vorübergehende Ferritin-Erhöhungen wurden bei 4 von 5 Probanden beobachtet, die kürzlich behandelt wurden, mit einem Höhepunkt am Studientag 5-6 und einer Erholung auf den Ausgangswert am Tag. 10-12 ohne Intervention
- Es wurden keine klinischen Symptome eines HLH/hyperinflammatorischen Syndroms beobachtet.

Galletta et al. berichteten über einen Fall von HLH nach einer hochdosierten systemischen AAV-Behandlung (1,1E14 vg/kg); der Patient wies die "drei Fs" auf - Fieber, fallendes Blutbild (Zytopenie) und Ferritin von 2.959 ng/ml 36 Stunden nach der Dosis. Der Patient wurde mit hochdosierten Steroiden behandelt und erholte sich.