

Estimada comunidad de la XLMTM:

El año pasado comenzó el ensayo clínico ASPIRO para estudiar un producto de terapia génica en investigación en niños varones afectados por miopatía miotubular ligada al cromosoma X (X-Linked Myotubular Myopathy, XLMTM). Los hallazgos preliminares del ensayo ASPIRO de fase I/II se han ido compartiendo a lo largo del año. Hoy se ha divulgado mediante un comunicado de prensa información adicional.

Estamos publicando esta carta como parte de nuestro compromiso con la comunicación abierta y continua con la comunidad de pacientes con XLMTM. Debido al interés considerable en los resultados iniciales del estudio ASPIRO, reconocemos la necesidad de claridad con respecto a la información a medida que se pone a disponibilidad del público. Por lo tanto, hemos querido responder a las preguntas que ustedes puedan tener y proporcionar contexto al comunicado de prensa publicado hoy (también disponible en www.audentestx.com en la sección investors/press releases).

¿Cuáles son los objetivos del ensayo clínico de fase I/II sobre la terapia génica en investigación ASPIRO?

- Obtener información sobre la seguridad del producto de terapia génica en investigación (AT132)
- Saber si la terapia génica en investigación es eficaz para la producción a largo plazo de miotubularina, la proteína ausente o defectuosa en la XLMTM
- Determinar la cantidad o la dosis adecuada del producto de terapia génica en investigación

¿Cuántos participantes han recibido dosis en el ensayo clínico hasta la fecha?

- Once (11) participantes han sido incluidos en el ensayo clínico ASPIRO hasta la fecha
 - Nueve (9) participantes han recibido la dosis del producto de terapia génica en investigación
 - Seis (6) participantes han recibido el primer nivel de dosis en la cohorte 1
 - Tres (3) participantes han recibido el segundo nivel de dosis en la cohorte 2
 - Se han aleatorizado a dos (2) participantes al grupo de control de tratamiento diferido del ensayo clínico, lo que significa que recibirá la dosis óptima (que aún está por determinar) de la terapia génica en investigación posteriormente en el ensayo clínico.

Los últimos datos provisionales sobre seguridad y eficacia se presentaron el 5 de octubre de 2018 en el 23^{er} Congreso Internacional Anual de la Sociedad Mundial del Músculo (World Muscle Society, WMS). Consulte la comunicación anterior distribuida el 5 de octubre para la información sobre los hallazgos provisionales compartidos con la WMS.

¿Sigue el ensayo clínico ASPIRO abierto a la inclusión de participantes?

- Todos los participantes que actualmente se necesitan para la inclusión en el estudio ASPIRO se han identificado en INCEPTUS

¿Qué es INCEPTUS?

- Un estudio de evaluación clínica prospectivo y no intervencional
- Una serie de evaluaciones que se llevarán a cabo a lo largo de 2 días cada 3 meses hasta un máximo de 3 años
- Los objetivos de INCEPTUS son caracterizar:
 - El curso de la enfermedad de MTM
 - El impacto sobre la calidad de vida de la MTM
- Estas evaluaciones son importantes para establecer los datos basales adecuados para la MTM
-

Si su hijo es incluido en INCEPTUS, ¿estará también incluido en ASPIRO?

- El ensayo INCEPTUS pretende obtener información sobre las evaluaciones que no se hayan realizado previamente en pacientes con MTM (p.ej., CHOP INTEND, PIM, PEM, etc.)
- Audentes prefiere que los pacientes que se incluyan en ASPIRO estén primero en INCEPTUS durante algunos periodos de evaluación (al menos 2 meses, preferiblemente más tiempo) para proporcionar datos adicionales antes de que se les administre el producto de terapia génica en investigación. No hay garantía de que participar en INCEPTUS vaya a conllevar su inclusión en ASPIRO.
- Cada estudio tiene un protocolo, o conjunto de requisitos médicos para ser apto para la inclusión, único.
- Estos requisitos médicos están en vigor para asegurar la seguridad de los pacientes basándonos en lo que sabemos sobre el producto de terapia génica en investigación y la terapia génica AAV.

¿Por qué participar en INCEPTUS, si no hay garantía de estar en ASPIRO?

- Dado que MTM es una enfermedad rara, es importante para la comunidad más amplia de pacientes y médicos tener un conjunto fuerte de datos que describan el curso de la enfermedad y sus implicaciones sobre la calidad de vida.
- Debido a que los criterios de valoración usados en los ensayos clínicos no se han usado en las MTM antes, es necesario reunir datos sobre su uso en las MTM para garantizar que son adecuados para su uso en MTM y significativos para la comunidad de pacientes
- Los pacientes incluidos en INCEPTUS serán monitorizados estrechamente y evaluados por profesionales sanitarios formados específicamente para la realización de estas evaluaciones en pacientes con MTM
- Estos datos serán de extrema utilidad para sustentar la posible aprobación de un producto de terapia génica en investigación de la manera más rápida posible

¿Sigue INCEPTUS abierto a la inclusión de participantes?

- INCEPTUS está activo pero no está abierto en este momento a la inclusión de participantes. No obstante, existe la posibilidad de que esta situación cambie si son necesarios datos adicionales de más participantes. Cada centro del ensayo clínico tiene una lista de espera que gestionan para aquellos interesados en que se pongan en contacto con ellos si INCEPTUS comenzara a incluir participantes nuevamente.

¿Cuáles son los siguientes pasos de ASPIRO?

- El ensayo clínico ASPIRO está actualmente en marcha con centros activados tanto en los Estados Unidos como en Europa
- Audentes tiene previstas interacciones con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Administration, EMA), desde el primer trimestre de 2018 para analizar el desarrollo de planes y la posible vía de registro para el producto de terapia génica en investigación

¿Cuándo se hará la siguiente publicación de resultados del ensayo clínico ASPIRO?

- Se prevé que la próxima actualización tenga lugar a principios de 2019

¿Dónde puede encontrarse información general sobre el diseño del ensayo clínico?

- EE. UU.: Visite el sitio web ClinicalTrials.gov e introduzca el término "ASPIRO"
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europa: Visite el Registro de Ensayos Clínicos de la UE, www.clinicaltrialsregister.eu, e introduzca el término "ASPIRO"
 - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000876-27/DE>

Queremos pedirle su colaboración continua para ayudar a que la comunidad de la XLMTM comprenda la necesidad de evitar cualquier debate (incluido en las redes sociales y otras comunicaciones en línea y no

digitales) sobre cómo podrían estar evolucionando los niños en ASPIRO durante el transcurso del ensayo clínico. Esto incluye grupos de amigos, familiares y pacientes. Rogamos que eviten pedirles proactivamente a los padres de los niños incluidos en ASPIRO información sobre el estado médico de los niños durante la realización del estudio. Se trata de una medida fundamental para mantener la integridad de los datos obtenidos a partir del ensayo.

Esperamos poder demostrar la seguridad y la eficacia de este producto de terapia génica, de forma que beneficie a los niños y a las familias afectados por la XLMTM en el menor tiempo posible. Para hacerlo de la mejor forma posible, estamos realizando un ensayo clínico con disciplina científica y gran control, y necesitamos su ayuda para conseguirlo.

Esperamos que esta información resulte de utilidad para responder algunas de las preguntas que puedan tener.

- Si es padre(madre) o cuidador(a) de un niño incluido en el ensayo clínico, debe dirigir todas sus preguntas al médico del ensayo clínico o su personal
- Para consultas generales, pueden ponerse en contacto con el Departamento de Defensa de los Pacientes de Audentes Therapeutics en:
patientadvocacy@audentestx.com

De nuevo, este producto de terapia génica en investigación no está aprobado por las agencias reguladoras como seguro o eficaz, y seguirá sometiéndose a evaluaciones formales en el ensayo clínico. Esperamos poder compartir más información cuando llegue el momento oportuno.

Atentamente,

Dr. Suyash Prasad, Pediatra, Vicepresidente Sénior y Director Médico

Glosario de términos

CHOP-INTEND:

Una herramienta de evaluación utilizada para medir la función neuromuscular, incluidas las destrezas motoras. CHOP-INTEND viene de “**C**hildren’s **H**ospital of **P**hiladelphia **I**Nfant **T**Est of **N**euromuscular **D**isorders” (Prueba de trastornos neuromusculares para niños del hospital infantil de Filadelfia).

Cohorte:

Grupo de participantes en un ensayo clínico que son similares y a los que se observa durante el mismo período de tiempo. Pueden ser similares en cuanto a edad, dosis recibida, síntomas clínicos u otras características definidas. En ASPIRO, las cohortes son similares en cuanto a la dosis recibida.

Provisional:

Inicial, incompleto en este contexto, cuando se ha llevado a cabo solo parte del estudio

PIM:

Presión inspiratoria máxima, es decir, la mayor cantidad de presión que puede crear una persona durante una inhalación.

PEM:

Presión espiratoria máxima, es decir, la mayor cantidad de presión que puede crear una persona durante una exhalación.

Fase I/II:

Un ensayo clínico de fase I/II es un estudio en el que se evalúa al mismo tiempo la seguridad, la eficacia y la dosis óptima de un posible tratamiento nuevo, en lugar de separar los objetivos en múltiples fases. Los ensayos clínicos de fase I/II son frecuentes en las enfermedades raras debido al reducido tamaño de la población que las padece.