

Gentili membri della Comunità XLMTM,

L'anno scorso è iniziata la sperimentazione clinica ASPIRO allo scopo di studiare un prodotto sperimentale per la terapia genica in ragazzi affetti da miopatia miotubulare legata al cromosoma X (X-linked myotubular myopathy, XLMTM). I risultati preliminari della sperimentazione ASPIRO sono stati condivisi all'inizio di quest'anno e, oggi, sono stati condivisi in un comunicato stampa ulteriori dati ad interim e aggiornamenti al programma.

Questa lettera è parte del nostro impegno verso una comunicazione aperta e continua con la comunità dei pazienti affetti da XLMTM. Dato il notevole interesse per questi primi risultati provenienti dallo studio ASPIRO, comprendiamo che si senta il bisogno di chiarezza riguardo alle informazioni, man mano che diventano disponibili per il pubblico. Pertanto, vogliamo rispondere ad alcune domande che potreste avere e fornire maggiore contesto al comunicato stampa presentato oggi (disponibile anche su www.audentestx.com alla voce investitori/comunicati stampa).

Quali sono gli obiettivi della sperimentazione clinica ASPIRO sulla terapia genica sperimentale?

- Saperne di più sulla sicurezza del prodotto sperimentale per la terapia genica (AT132)
- Capire se la terapia genica AT132 sia efficace per la produzione a lungo termine di miotubularina, la proteina mancante o difettosa nella XLMTM
- Determinare la quantità adeguata, o dose, del prodotto sperimentale per la terapia genica AT132

A quanti partecipanti è stato somministrato il prodotto nella sperimentazione clinica fino ad oggi?

- AT132 è stato somministrato a sei (6) partecipanti
- Un (1) partecipante è stato randomizzato al braccio di controllo con trattamento ritardato della sperimentazione clinica, il che significa che riceverà una dose di AT132 che sarà determinata più avanti durante la sperimentazione clinica
- Ad oggi, a tutti i partecipanti è stato somministrato il primo livello di dosaggio che viene valutato nella sperimentazione clinica
- Quest'oggi, è stato annunciato che il livello di dosaggio successivo sarà somministrato al prossimo gruppo di partecipanti

Qual è il significato della decisione di passare alla dose successiva?

- Uno degli obiettivi principali di ASPIRO è determinare la quantità (o dose) ottimale (più sicura ed efficace) di AT132
- L'aumento della dose in linea con il protocollo pianificato è il passo successivo per determinare la dose ottimale

Come siamo arrivati alla decisione di passare alla dose successiva?

- Audentes consulta un Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (DMC) per determinare se sia consigliabile o meno procedere con l'incremento della dose come previsto nel protocollo dello studio. Il protocollo è un documento che descrive lo studio e il modo in cui verrà condotto e che viene seguito da ogni medico che fa parte dello studio

Cos'è un DMC?

- Un DMC è un gruppo indipendente di esperti che monitora la sicurezza del paziente, l'efficacia del trattamento e la conduzione dello studio durante lo svolgimento di una sperimentazione clinica
- I membri del DMC sono selezionati sulla base della loro profonda esperienza, comprensione della metodologia della sperimentazione clinica, attenzione al paziente e capacità di formulare raccomandazioni ragionevoli in modo razionale e basato sul consenso, sulla base di dati e del giudizio medico

- Il DMC è il principale responsabile a garanzia della sicurezza e degli interessi dei partecipanti allo studio, valutando nel contempo le potenziali attività cliniche e monitorando lo svolgimento dello studio. Alcune delle raccomandazioni potrebbero riguardare:
 - L'espansione di una coorte di dosaggio
 - L'apertura a una coorte di dosaggio più elevata
 - Le questioni inerenti la sicurezza
 - La qualità e la conduzione dello studio

Che cosa prendiamo in considerazione quando decidiamo se passare o meno alla dose successiva?

- Ci sono molti fattori che vengono soppesati quando si stabilisce se incrementare la dose: *
 - Dati di efficacia e sicurezza derivanti dalle coorti di dosaggio precedenti (in questo caso, la prima coorte di dosaggio)
 - Dati provenienti da studi preclinici
 - Potenziale per ulteriori benefici o danni
- È importante distribuire l'arruolamento e la posologia dei singoli individui all'interno di ogni nuova coorte al fine di monitorare gli eventi avversi prima di trattare ulteriori partecipanti

*Fonte:

<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM564952.pdf>

Quali sono i primi risultati ad interim della sperimentazione clinica?

È importante notare che:

- Non possiamo trarre conclusioni sui risultati della sperimentazione clinica prima che tutti i soggetti abbiano ricevuto il farmaco e siano stati valutati per la durata dello studio, e l'intero ambito dei dati sia stato raccolto e analizzato
- Una volta che lo studio sarà completato e i dati analizzati, saranno messe a disposizione della comunità informazioni più complete riguardo alla sicurezza ed efficacia di questo prodotto sperimentale per la terapia genica

Risultati sulla sicurezza dall'ultimo aggiornamento dei dati ad interim nel maggio 2018:

- Non sono stati riportati eventi avversi seri correlati al trattamento.

Risultati preliminari sull'efficacia fino ad oggi:

- A maggio 2018, sono stati condivisi i dati inerenti le valutazioni della Settimana 24 per i pazienti 1, 2 e 4 (controllo non trattato) così come le valutazioni precedenti inerenti i pazienti 5, 6 e 7 del gruppo di espansione della Coorte 1. Quest'oggi, sono stati condivisi i dati inerenti il paziente 3 alla Settimana 24, che includevano:
 - Aumento dei punteggi della funzione neuromuscolare CHOP-INTEND
 - Diminuzione dei requisiti di ventilazione
 - Aumento nelle misurazioni della pressione respiratoria

Risultati relativi alla biopsia muscolare fino ad oggi:

- Le biopsie muscolari eseguite su (3) partecipanti al basale e alla Settimana 24 mostrano miglioramenti e, in particolare, mostrano evidenza di:
 - Trasduzione efficiente del tessuto, o trasferimento di materiale genetico, del prodotto sperimentale di terapia genica. Ciò viene misurato mediante il numero di copie del vettore (VCN), o il numero medio di genomi del vettore (DNA) in ciascun nucleo di cellule muscolari

- Livelli proteici di miotubularina vicini o superiori ai livelli normali in tutti e tre i pazienti, in base alla misurazione effettuata mediante un test denominato Western Blot
- Miglioramento istologico (struttura e composizione del tessuto muscolare), in base alla valutazione della dimensione delle fibre muscolari, alla posizione dei nuclei e alla localizzazione degli organelli intracellulari

È importante capire che le agenzie normative non hanno approvato il prodotto sperimentale per la terapia genica Audentes come prodotto sicuro o efficace, poiché è ancora sottoposto a valutazioni formali in sperimentazioni cliniche. Il prodotto sperimentale per la terapia genica non è approvato per la vendita commerciale, e viene usato solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.

Qual è il significato dei dati della biopsia muscolare?

- Una biopsia muscolare viene spesso utilizzata per diagnosticare l'XLMTM. La biopsia mostra l'istopatologia unica (cambiamenti nei tessuti osservati al microscopio) caratterizzata dalla malattia
- In ASPIRO, una biopsia muscolare viene prelevata da un partecipante al basale (prima di ricevere il prodotto sperimentale) e nuovamente 24 e 48 settimane dopo la somministrazione
- La biopsia muscolare ci aiuta a capire meglio se la patologia sottostante (cambiamenti nel tessuto muscolare) sta migliorando nei partecipanti che hanno ricevuto AT132. Le biopsie muscolari forniscono anche informazioni sulla modalità impiegata dal farmaco dello studio per raggiungere le cellule muscolari e produrre la miotubularina

Quando avrà luogo la prossima presentazione dei risultati della sperimentazione clinica ASPIRO?

- La prossima presentazione programmata di ulteriori dati avrà luogo nel 2018 in occasione del 23° Congresso internazionale della World Muscle Society, 2-6 ottobre 2018

Dove si possono trovare informazioni generali sul disegno della sperimentazione clinica?

- Stati Uniti d'America: Visitare ClinicalTrials.gov e inserire il termine "ASPIRO"
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europa: Visitare il Registro europeo delle sperimentazioni cliniche al sito www.clinicaltrialsregister.eu
 - Si tenga presente che prevediamo che la sperimentazione clinica figurerà nell'elenco a breve

Vorremmo chiedere la Vostra rinnovata collaborazione per aiutare la comunità XLMTM a capire l'importanza di evitare qualsiasi discussione (compresi i social media e altri tipi di comunicazione online o offline) riguardo alle eventuali condizioni di salute dei bambini che partecipano ad ASPIRO mentre la sperimentazione clinica è in corso. In tal senso, chiediamo alla comunità dei pazienti XLMTM che si astenga dall'informarsi con i genitori dei bambini arruolati in ASPIRO riguardo alle condizioni mediche dei loro figli mentre lo studio è in corso. Questo è fondamentale per contribuire a mantenere l'integrità dei dati derivanti dalla sperimentazione. La nostra speranza è dimostrare la sicurezza e l'efficacia di questo prodotto di terapia genica in modo che giovi ai bambini e alle famiglie interessate dalla XLMTM nel minor tempo possibile. Lo facciamo attraverso una sperimentazione clinica caratterizzata da controlli scrupolosi e rigore scientifico, e abbiamo bisogno del Vostro aiuto per renderlo possibile.

Speriamo che queste informazioni siano utili per rispondere ad alcune delle domande che potreste avere.

- Nel caso in cui i genitori dei bambini partecipanti allo studio clinico abbiano domande, consigliamo di contattare direttamente il medico e il personale della sperimentazione clinica.
- Per domande generali, è possibile rivolgersi al servizio Patient Advocacy di Audentes Therapeutics scrivendo a:
patientadvocacy@audentestx.com

Ricordiamo ancora una volta che questo prodotto sperimentale per la terapia genica non è approvato dalle agenzie normative come prodotto sicuro o efficace, e continuerà ad essere sottoposto a valutazioni formali nella sperimentazione clinica. Saremo lieti di condividere ulteriori informazioni al momento opportuno.

Cordiali saluti,

Dott. Suyash Prasad, pediatra, Vicepresidente anziano e Direttore sanitario

Glossario dei termini

Eventi avversi (AE):

Qualsiasi effetto indesiderato/evento medico associato all'uso di un prodotto sperimentale. I partecipanti alle sperimentazioni cliniche lo segnalano al medico della sperimentazione clinica. Il medico e il personale determineranno se è correlato all'uso di un prodotto sperimentale.

CHOP-INTEND:

Uno strumento di valutazione utilizzato per misurare la funzione neuromuscolare, comprese le abilità motorie. CHOP-INTEND significa "Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders." (Test per la valutazione delle malattie neuromuscolari dell'Ospedale pediatrico di Filadelfia)

Coorte:

Un gruppo di partecipanti in una sperimentazione clinica, che siano simili e vengano osservati nello stesso periodo di tempo. Possono essere simili in termini di età, dose somministrata, sintomi clinici o altre caratteristiche specifiche. In ASPIRO, le coorti sono simili in quanto alla dose ricevuta.

DMC (Comitato per il monitoraggio dei dati):

Un Comitato per il monitoraggio dei dati (DMC) è un gruppo indipendente di esperti che monitora la sicurezza del paziente e i dati di efficacia del trattamento durante lo svolgimento di una sperimentazione clinica.

Incremento della dose:

Un incremento progressivo nella quantità di trattamento somministrato, al fine di comprendere meglio il profilo di sicurezza ed efficacia

Istologia:

Lo studio della struttura, composizione e funzione di cellule, tessuti e organi.

Istopatologia:

Lo studio dei cambiamenti nei tessuti causati da una malattia.

Ad interim:

Primi dati parziali, incompleti in questo contesto, rilevati nel corso dello studio

MIP:

Massima pressione inspiratoria (Maximal inspiratory pressure), o la pressione massima che può essere raggiunta da un soggetto in un'inspirazione.

MEP:

Massima pressione espiratoria (Maximal expiratory pressure), o la pressione massima che può essere raggiunta da un soggetto in un'espirazione.

Fibra muscolare:

Parte di una singola cellula muscolare.

Miotubularina:

La proteina che è presente in quantità limitate o è assente nei muscoli di coloro che sono affetti da miopatia miotubulare legata al cromosoma X.

Espressione proteica:

Il modo in cui le proteine sono sintetizzate, modificate e regolate nell'organismo.

Glossario dei termini (continua)

Evento avverso serio (SAE):

Tutti i tipi di eventi avversi che: portano al decesso, sono potenzialmente letali/comportano un rischio di decesso, richiedono il ricovero in ospedale, causano invalidità/incapacità persistente o significativa, difetti congeniti o altre condizioni che, a giudizio dei medici della sperimentazione clinica, comportino un rischio significativo.

- Ulteriori informazioni si possono trovare su: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/advevntguid.html>.

Protocollo dello studio:

Un documento che descrive gli obiettivi, il disegno, la metodologia, le considerazioni statistiche e gli aspetti relativi a una sperimentazione clinica. I protocolli di studio devono soddisfare gli standard che rispettano i principi della Buona pratica clinica e sono utilizzati per ottenere l'approvazione etica da parte dei Comitati etici locali.

Somministrazione per via sistemica:

Una via di somministrazione di una sostanza nel sistema circolatorio in modo che questa venga distribuita nell'intero organismo.

Trasduzione:

Il trasferimento di materiale genetico da una cellula all'altra mediante un virus.

Numero di copie del vettore:

Il numero medio di genomi del vettore (DNA) in ciascun nucleo di cellule muscolari.

Western Blot:

Un test che viene condotto per identificare e quantificare una specifica proteina all'interno di una miscela complessa di proteine estratte da cellule.