

Szanowni członkowie społeczności XLMTM,

W minionym roku rozpoczęło się badanie kliniczne ASPIRO nad stosowaniem eksperymentalnego produktu do terapii genowej u chłopców cierpiących na miopatię miotubularną sprzężoną z chromosomem X (X-Linked Myotubular Myopathy, XLMTM). Wstępne ustalenia badania ASPIRO udostępniono wcześniej w tym roku, a dzisiaj opublikowano w komunikatach prasowych dodatkowe dane pośrednie oraz aktualizacje programu.

Kierujemy do Państwa ten list jako wyraz naszego zobowiązania do prowadzenia stałej, otwartej komunikacji ze społecznością pacjentów cierpiących na XLMTM. Mając na uwadze znaczne zainteresowanie wczesnymi ustaleniami badania ASPIRO, dostrzegamy potrzebę zapewnienia przejrzystości informacji, kiedy stają się one publicznie dostępne. W związku z tym chcemy udzielić odpowiedzi na kilka pytań, jakie mogą Państwa nurtować, i podać kontekst dla wydanego dzisiaj komunikatu prasowego (dostępnego także na stronie www.audentestx.com w zakładce Inwestorzy/Komunikaty prasowe [Investors/Press Releases]).

Jakie są cele badania klinicznego ASPIRO dotyczącego eksperymentalnej terapii genowej?

- Określenie bezpieczeństwa eksperymentalnego produktu do terapii genowej (AT132).
- Ustalenie, czy terapia genowa z wykorzystaniem produktu AT132 pomoże w wytwarzaniu na dłuższą skalę miotubul, czyli białek, których u pacjentów z XLMTM brakuje albo są one uszkodzone.
- Określenie odpowiedniej ilości albo dawki eksperymentalnego produktu do terapii genowej z wykorzystaniem produktu AT132.

Ilu uczestników przyjmowało do tej pory badany produkt w ramach tego badania klinicznego?

- AT132 przyjmowało 6 (sześciu) uczestników.
- W ramach tego badania klinicznego 1 (jeden) uczestnik został przydzielony do grupy kontrolnej z opóźnionym leczeniem, co oznacza, że otrzyma on jeszcze nieokreśloną dawkę AT132 na dalszym etapie badania klinicznego.
- Do tej pory wszyscy uczestnicy, którzy przyjmowali eksperymentalny produkt, otrzymywali go w dawce o początkowej wielkości ocenianej w ramach tego badania klinicznego.
- Dzisiaj ogłoszono, że następnej grupie uczestników podawane będą dawki o następnej kolejnej wielkości.

Jakie znaczenie ma decyzja przejścia do następnej kolejnej wielkości dawki?

- Jednym z głównych celów badania ASPIRO jest ustalenie optymalnej (najbezpieczniejszej i najskuteczniejszej) ilości (lub dawki) AT132.
- Eskalacja dawki zgodnie z zaplanowanym protokołem jest następnym krokiem w kierunku ustalenia optymalnej wielkości dawki.

Na jakiej podstawie podjęliśmy decyzję przejścia do następnej kolejnej wielkości dawki?

- Audentes naradza się z niezależną Komisją ds. Monitorowania Danych (KMD) w celu ustalenia, czy wskazana jest eskalacja dawki zgodnie z tym, co zaplanowano w protokole badania. Protokół badania to dokument, który opisuje badanie i to, w jaki sposób będzie ono prowadzone, czego wszyscy lekarze uczestniczący w badaniu muszą przestrzegać.

Czym jest KMD?

- KMD to niezależna grupa ekspertów, którzy monitorują bezpieczeństwo pacjentów, skuteczność leczenia i prowadzenie badania klinicznego w trakcie jego trwania.
- Członkowie KMD wybierani są w oparciu o ich głęboką ekspertyzę, rozumienie metodologii prowadzenia badań klinicznych, koncentrowanie się na pacjentach i zdolności do wydawania rozsądnych zaleceń w racjonalny i dzielący przekonania wszystkich członków sposób oparty na danych i ocenie medycznej.

- KMD jest głównie odpowiedzialna za zapewnienie bezpieczeństwa i bronienie interesów uczestników badania, gdy ocenia potencjalne czynności wykonywane w ramach badania i monitoruje prowadzenie badania. Niektóre z jej zaleceń mogą być związane z:
 - zwiększeniem liczebności grupy leczenia,
 - utworzeniem grupy mającej otrzymywać większą dawkę,
 - sprawami dotyczącymi bezpieczeństwa,
 - jakością badania i jego prowadzeniem.

Co bierzemy pod uwagę decydując się, czy przejść do następnej kolejnej wielkości dawki?

- Jest wiele czynników, które rozważa się przy podejmowaniu decyzji, czy zwiększyć wielkość dawki:*
 - dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności uzyskane w grupach otrzymujących wcześniejszą dawkę (w tym wypadku grupie otrzymującej pierwszą dawkę),
 - dane z badań przedklinicznych,
 - potencjalne zwiększenie korzystnych albo i niekorzystnych efektów.
- Ważne jest, aby przed leczeniem dodatkowych uczestników odpowiednio regulować liczebność i dawkowanie dla osób w każdej nowej grupie, aby monitorować zdarzenia niepożądane.

*Źródło:

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

Jakie są wczesne, pośrednie ustalenia z prowadzonego badania klinicznego?

Prosimy mieć na uwadze, że:

- Nie możemy wyciągać żadnych wniosków z ustaleń czynionych w prowadzonym badaniu klinicznym, dopóki wszyscy uczestnicy badania nie przyjmą eksperymentalnego produktu i nie zostaną poddani stosownej ocenie za cały okres trwania badania oraz nie zostaną zebrane i przeanalizowane wszystkie dane.
- Jak tylko badanie zostanie zakończone i dane przeanalizowane, dostępne dla społeczności staną się bardziej szczegółowe informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego eksperymentalnego produktu do terapii genowej.

Ustalenia dotyczące bezpieczeństwa poczynione od czasu ostatniej pośredniej aktualizacji danych w maju 2018 r.:

- Nie wystąpiły żadne nowe poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Wstępne ustalenia dotyczące skuteczności poczynione do tej pory:

- W maju 2018 r. udostępniono dane uzyskane w ocenie pacjentów 1, 2 i 4 przeprowadzonej w tygodniu 24 (z grupy kontrolnej nieleczonych pacjentów), jak również we wcześniejszych ocenach pacjentów 5, 6 i 7 z grupy 1 rozszerzanej. Dzisiaj udostępniono uzyskane w tygodniu 24 dane dotyczące pacjenta 3, a mianowicie:
 - lepsze wyniki w badaniu sprawności neuro-mięśniowej CHOP-INTEND,
 - mniejsze potrzeby w zakresie wentylacji,
 - wzrost ciśnienia oddechowego.

Ustalenia poczynione do tej pory na podstawie biopsji mięśni:

- Biopsje mięśni wykonane u (3) uczestników w punkcie wyjściowym i w tygodniu 24 wskazują na poprawę, a szczególnie na:
 - Sprawną transdukcję tkanki, czyli transfer materiału genetycznego eksperymentalnego produktu do terapii genowej. Miernikiem jest tu liczba kopii wektora, czyli średnia liczba genomów wektora (DNA) w jądrze każdej komórki mięśniowej.

- o Poziom białek miotubularnych mierzony w teście zwanym Western-Blot równy niemal lub wyższy od normalnego poziomu u wszystkich trzech pacjentów.
- o Poprawę histologiczną (struktury i składu tkanki mięśniowej) na podstawie wielkości włókienek mięśniowych, umiejscowienie jąder i lokalizację wewnątrzkomórkowych organelli.

Ważne jest, aby zrozumieć, że agencje regulacyjne nie zatwierdziły eksperymentalnego produktu do terapii genowej firmy Audentes jako bezpiecznego lub skutecznego, ponieważ jest on wciąż poddawany formalnej ocenie w ramach prowadzonych badań klinicznych. Eksperymentalny produkt do terapii genowej nie jest zatwierdzony do sprzedaży komercyjnej i jest używany tylko w warunkach badania klinicznego.

Jakie znaczenie mają dane uzyskane z biopsji mięśni?

- Biopsja mięśni jest często wykorzystywana w diagnozowaniu XLMTM. Biopsja uwidacznia unikalną histopatologię (zmiany w tkankach widoczne pod mikroskopem) charakterystyczną dla tej choroby.
- W badaniu ASPIRO biopsja mięśni wykonywana jest u uczestnika w punkcie wyjściowym (przed przyjęciem eksperymentalnego produktu) i ponownie 24 i 48 tygodni po jego podaniu.
- Wyniki biopsji mięśni pozwalają nam lepiej zrozumieć, czy leżący u podłoża choroby stan patologiczny (zmiany w tkankach mięśniowych) ulega poprawie u uczestników, którzy otrzymali AT132. Biopsje mięśni dostarczają również informacji o tym, jak sprawnie badany lek przenika do komórek mięśniowych i wytwarza miotubule.

Kiedy będzie miała miejsce kolejna publikacja ustaleń badania klinicznego ASPIRO?

- Kolejna planowana publikacja dalszych danych będzie miała miejsce w późniejszym czasie w 2018 r., na 23 Międzynarodowym Kongresie Światowego Towarzystwa Chorób Mięśni (World Muscle Society), 2-6 października 2018 r.

Gdzie można znaleźć ogólne informacje na temat badań klinicznych?

- USA: Prosimy odwiedzić stronę [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) i wpisać hasło „ASPIRO”
 - o <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europa: Prosimy odwiedzić Rejestr Badań Klinicznych UE dostępny na stronie www.clinicaltrialsregister.eu.
 - o Oczekujemy, że nasze badanie kliniczne zostanie tam wkrótce opublikowane.

Chcielibyśmy prosić o dalszą współpracę mającą na celu umożliwienie społeczności XLMTM zrozumienia konieczności powstrzymania się od jakichkolwiek dyskusji (korzystając w tym celu z mediów społecznościowych lub innych komunikatorów online i offline) na temat ewentualnych postępów czynionych przez dzieci uczestniczące w badaniu ASPIRO, gdy badanie kliniczne jest ciągle w toku. Kierujemy szczególnie gorącą prośbę do członków społeczności pacjentów XLMTM o powstrzymanie się od proszenia z własnej inicjatywy rodziców dzieci biorących udział w badaniu ASPIRO o informacje dotyczące stanu zdrowia ich dzieci w czasie trwania badania. Ma to kluczowe znaczenie dla zachowania integralności danych pochodzących z badania. Mamy nadzieję, że wykażemy bezpieczeństwo i skuteczność produktu do terapii genowej, aby dzieci i rodziny dotknięte XLMTM mogły w możliwie jak najkrótszym czasie zacząć czerpać z niego korzyści. Wykonamy to najlepiej prowadząc ściśle kontrolowane i naukowo zdyscyplinowane badanie kliniczne, i w celu zapewnienia takiego przebiegu prac potrzebujemy Państwa pomocy.

Mamy nadzieję, że informacje te pomogą odpowiedzieć na niektóre nurtujące Państwa pytania.

- Jeżeli rodzice dzieci biorących udział w badaniu klinicznym będą mieli jakiegokolwiek pytania, zalecamy, aby kierowali je bezpośrednio do lekarza prowadzącego badanie lub członków jego personelu.
- W celu uzyskania ogólnych informacji można skontaktować się z Patient Advocacy (zespół wspierania pacjentów) w Audentes Therapeutics pod adresem: patientadvocacy@audentestx.com

Przypominamy, że eksperymentalny produkt do terapii genowej nie został zatwierdzony przez agencje regulacyjne jako bezpieczny lub skuteczny i nadal będzie poddawany formalnym ocenom w ramach prowadzonego badania klinicznego. Oczekujemy na możliwość podzielenia się z Państwem dalszymi informacjami w odpowiednim czasie.

Z poważaniem

Dr Suyash Prasad, lekarz pediatra, starszy wiceprezes i dyrektor ds. medycznych

Słowniczek pojęć

Zdarzenie niepożądane (adverse event, AE):

Jakiegokolwiek niepożądane doświadczenie/zdarzenie medyczne związane z przyjmowaniem eksperymentalnego produktu. Uczestnicy badań klinicznych zgłaszają je lekarzowi prowadzącemu badanie kliniczne. Lekarz i członkowie personelu ustalają, czy to zdarzenie jest związane z przyjmowaniem eksperymentalnego produktu.

CHOP-INTEND:

Narzędzie oceny służące do pomiaru czynności neuro-mięśniowej, w tym sprawności motorycznej. CHOP-INTEND oznacza „Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders” (tj. opracowaną przez Szpital Dziecięcy w Filadelfii skalę do oceny sprawności nerwowo-mięśniowej niemowląt).

Kohorta:

Grupa uczestników badania klinicznego, którzy są podobni i są obserwowani przez ten sam okres. Mogą oni być podobni pod względem wieku, podawanej dawki, objawów klinicznych lub innych zdefiniowanych cech. W przypadku badania ASPIRO grupy są podobne pod względem przyjmowanej dawki.

KMD (Komisja ds. Monitorowania Danych):

Komisja ds. Monitorowania Danych (KMD) to niezależna grupa ekspertów, którzy monitorują dane dotyczące bezpieczeństwa pacjentów, skuteczności leczenia i w trakcie trwania badania klinicznego.

Eskalacja dawki:

Progresywne zwiększanie ilości podawanego leku w celu głębszego poznania jego profilu bezpieczeństwa i skuteczności.

Histologia:

Badanie struktury, składu i funkcjonowania komórek, tkanek i narządów.

Histopatologia:

Badanie zmian w tkankach spowodowanych przez chorobę.

Pośrednie:

Wczesne, niepełne w tym kontekście, ciągle w trakcie trwania badania.

MIP:

Maksymalne ciśnienie wdechowe (maximal inspiratory pressure, MIP), czyli największe ciśnienie, jakie można wytworzyć podczas wdechu.

MEP:

Maksymalne ciśnienie wydechowe (maximal expiratory pressure, MEP), czyli największe ciśnienie, jakie można wytworzyć podczas wydechu.

Włókienko mięśniowe:

Część pojedynczej komórki mięśniowej.

Miotubula:

Białko, którego ilość jest ograniczona lub którego brak w mięśniach osób cierpiących na miopatię miotubularną sprzężoną z chromosomem X.

Ekspresja białka:

Sposób, w jaki białka są syntetyzowane, modyfikowane i kontrolowane w organizmie.

Słowniczek pojęć (cd.)

Poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event, SAE):

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, które powoduje zgon, zagraża życiu/stwarza ryzyko wystąpienia zgonu, wymaga hospitalizacji, powoduje trwałą lub znaczną niepełnosprawność/upośledzenie, wady wrodzone lub inne schorzenia, które w opinii lekarzy prowadzących badania kliniczne stanowią znaczne zagrożenia.

- Więcej informacji na ten temat dostępnych jest na stronie <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/advevntguid.html>.

Protokół badania:

Dokument opisujący cele, model, metodologię, aspekty statystyczne i inne aspekty związane z badaniem klinicznym. Protokoły badań muszą spełniać standardy zgodne z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i wymagane są do uzyskania zatwierdzeń etycznych od komisji etycznych lub bioetycznych.

Podawanie układowe:

Droga podawania substancji do układu krążenia, tak aby wpływało to na cały organizm.

Transdukcja:

Transfer materiału genetycznego z jednej komórki do innej za pośrednictwem wirusa.

Liczba kopii wektora:

Średnia liczba genomów wektora (DNA) w jądrze każdej komórki mięśniowej.

Western-Blot:

Test przeprowadzany w celu zidentyfikowania i określenia ilości jakiegoś białka w złożonej mieszaninie białek wyodrębnionych z komórek.