

Gentili membri della Comunità XLMTM,

Lo scorso anno è iniziata la sperimentazione clinica ASPIRO allo scopo di studiare un prodotto per la terapia genica sperimentale in ragazzi affetti da miopatia miotubulare legata al cromosoma X (X-linked myotubular myopathy, XLMTM). I risultati preliminari della sperimentazione ASPIRO di fase 1/2 sono stati condivisi all'inizio di quest'anno e, oggi, ulteriori dati e aggiornamenti ad interim del programma sono stati condivisi con i professionisti sanitari nel corso di un'importante conferenza medico-scientifica, il 23° Congresso internazionale della World Muscle Society, che si è tenuto a Mendoza, in Argentina.

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 necessita di chiarezza riguardo alle informazioni, man mano che queste 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 di fase 1/2 sulla terapia genica sperimentale?

- Scoprire maggiori informazioni sulla sicurezza del prodotto per la terapia genica sperimentale (AT132)
- Comprendere se la terapia genica sperimentale 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 per la terapia genica sperimentale

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

- Alla data odierna sono stati arruolati otto (8) partecipanti in ASPIRO
 - Sette (7) partecipanti hanno ricevuto il prodotto per la terapia genica sperimentale
 - Sei (6) partecipanti hanno ricevuto il primo livello di dosaggio nella Coorte 1
 - Un (1) partecipante ha ricevuto il secondo livello di dosaggio nella Coorte 2
 - Un (1) partecipante è stato randomizzato al braccio di controllo con trattamento ritardato della sperimentazione clinica; ciò significa che riceverà la dose ottimale (che deve ancora essere determinata) della terapia genica sperimentale più avanti nel corso della sperimentazione clinica
- L'avvio dell'arruolamento dei tre (3) partecipanti rimanenti nella Coorte 2 è previsto nelle prossime settimane
 - Uno (1) dei tre (3) partecipanti rimanenti nella Coorte 2 sarà randomizzato al braccio di controllo con trattamento ritardato della sperimentazione clinica

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 per la terapia genica sperimentale

Risultati sulla sicurezza dall'ultimo aggiornamento dei dati ad interim di agosto 2018:

Le valutazioni sulla sicurezza in corso sono fondamentali per determinare in modo accurato eventuali problemi relativi alla sicurezza ed eventi avversi.

- Non si sono verificati nuovi eventi avversi seri correlati al trattamento dall'aggiornamento ad interim di maggio 2018 in occasione del convegno dell'ASGCT (American Society of Gene and Cell Therapy), incluso dall'aggiornamento ad interim di agosto 2018

Risultati preliminari sull'efficacia dall'ultimo aggiornamento dei dati ad interim di agosto 2018:

- Oggi, i dati incrementali sono stati condivisi per tutti i partecipanti, inclusi i dati della Settimana 48 nei primi partecipanti trattati e i risultati della Settimana 4 dal primo partecipante nella Coorte 2, a cui è stato somministrato il secondo livello di dosaggio
- I risultati preliminari sull'efficacia in tutti i partecipanti trattati hanno incluso:
 - Aumento dei punteggi della funzione neuromuscolare CHOP INTEND
 - Aumento delle misure di pressione respiratoria, come dimostrato in termini di guadagno di massima pressione inspiratoria (maximal inspiratory pressure, MIP), una misura della forza dei muscoli respiratori
 - Diminuzione dei requisiti di ventilazione

Risultati sulla biopsia muscolare dall'ultimo aggiornamento dei dati ad interim di agosto 2018:

- Oggi, sono stati condivisi i dati relativi alle biopsie muscolari eseguite in (1) partecipante aggiuntivo al basale e alla Settimana 24
 - I dati ottenuti da tre (3) partecipanti sono stati condivisi nell'aggiornamento ad interim di agosto 2018
 - I risultati della biopsia della Settimana 24 in tutti i partecipanti trattati mostrano:
 - Trasduzione efficiente del tessuto, o trasferimento di materiale genetico, del prodotto per la terapia genica sperimentale
 - Ciò viene misurato mediante il numero di copie del vettore (vector copy number, VCN), o il numero medio di genomi del vettore (DNA) in ciascun nucleo di cellule muscolari
 - Livelli proteici di miotubularina prossimi o superiori ai livelli normali, in base alla misurazione effettuata mediante un test denominato Western Blot
- Miglioramento istologico (struttura e composizione del tessuto muscolare), in base alla valutazione dalla dimensione delle fibre muscolari, alla posizione dei nuclei e alla localizzazione degli organelli intracellulari

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

Che cos'è la scala CHOP INTEND?

- La scala CHOP INTEND misura le principali fasi di sviluppo della funzione motoria che i bambini presenterebbero in genere nel primo anno di vita, tra cui girarsi, controllo della testa e sedersi senza bisogno d'aiuto (per più di 5 secondi)

Qual è il significato dei dati della biopsia muscolare?

- 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) stia migliorando nei partecipanti che hanno ricevuto la terapia genica sperimentale.
- 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?

- Audentes, in genere, fornisce aggiornamenti in occasione dei principali convegni. Sebbene non disponiamo di una data precisa per la prossima divulgazione, prevediamo di mantenere aggiornati i pazienti e la comunità scientifica sui progressi ottenuti nel corso di ASPIRO, a seconda dei casi, attraverso comunicati stampa, videoconferenze con presentatore e forum scientifici.

La sperimentazione clinica ASPIRO è ancora in fase di arruolamento?

- Tutti i partecipanti attualmente necessari per l'arruolamento allo studio ASPIRO sono stati identificati nello studio INCEPTUS

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

- Stati Uniti d'America: Visitare [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) e inserire il termine "ASPIRO"
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europa: Visitare il Registro delle sperimentazioni cliniche dell'UE disponibile sul sito Web www.clinicaltrialsregister.eu e inserire il termine "ASPIRO"
 - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000876-27/DE>

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 per la 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 perché ciò accada.

Ci auguriamo 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 presso Audentes Therapeutics scrivendo a:
patientadvocacy@audentestx.com

Ricordiamo ancora una volta che questo prodotto per la terapia genica sperimentale 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 senior e Direttore sanitario

Glossario dei termini

Eventi avversi (EA):

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 Philadelphia).

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 (Data Monitoring Committee, 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 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.

Fase 1/2:

Una sperimentazione clinica di fase 1/2 è uno studio che valuta la sicurezza, l'efficacia e la dose ottimale di un potenziale nuovo trattamento in un'unica volta, anziché separare gli obiettivi su fasi multiple. Le sperimentazioni cliniche di fase 1/2 sono comuni nelle patologie rare a causa dell'esigua dimensione della popolazione.

Espressione proteica:

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

Glossario dei termini (continua)

Evento avverso serio (EA serio):

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.