

5 października 2018 r.

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 wyniki fazy 1/2 badania klinicznego ASPIRO zostały udostępnione na początku tego roku, a dziś dodatkowe dane pośrednie i aktualizacje programu zostały przedstawione świadczeniodawcom podczas znaczącej konferencji medycznej i naukowej, tj. podczas XXIII Międzynarodowego Kongresu Światowego Towarzystwa Mięśni odbywającego się w miejscowości Mendoza w Argentynie.

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 fazy 1/2 badania klinicznego ASPIRO dotyczącego eksperymentalnej terapii genowej?

- Określenie bezpieczeństwa eksperymentalnego produktu do terapii genowej (AT132).
- Ustalenie, czy eksperymentalna terapia genowa 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.

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

- Jak do tej pory do badania ASPIRO włączonych zostało (8) uczestników.
 - Siedmiu (7) uczestników otrzymało eksperymentalny produkt do terapii genowej.
 - Sześciu (6) uczestników otrzymało eksperymentalny produkt na poziomie pierwszej dawki w kohorcie 1.
 - Jeden (1) uczestnik otrzymał eksperymentalny produkt na poziomie drugiej dawki w kohorcie 2.
 - Jeden (1) uczestnik został przydzielony losowo do grupy kontrolnej z opóźnionym leczeniem, co oznacza, że otrzyma on jeszcze optymalną dawkę (jaka nie została jeszcze ustalona) eksperymentalnej terapii genowej na dalszym etapie badania klinicznego.
- Włączenie pozostałych trzech (3) uczestników do kohorty 2 ma nastąpić w nadchodzących tygodniach.
 - Jeden (1) z trzech (3) pozostałych uczestników w kohorcie 2 zostanie losowo przydzielony do grupy kontrolnej z opóźnionym leczeniem.

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 sierpniu 2018 r.:

Prowadzone stale oceny bezpieczeństwa mają kluczowe znaczenie dla ustalenia potencjalnych zagrożeń dla bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych.

- Od czasu ostatniej pośredniej aktualizacji danych w maju 2018 r., jaka miała miejsce podczas spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Terapii Genowej i Komórkowej (ang. American Society of Gene and Cell Therapies, ASGCT), z uwzględnieniem pośredniej aktualizacji danych z sierpnia 2018 r., nie odnotowano żadnych nowych poważnych zdarzeń niepożądanych mających związek z leczeniem.

Wstępne wyniki dotyczące skuteczności od czasu ostatniej pośredniej aktualizacji danych w sierpniu 2018 r.:

- W dniu dzisiejszym przedstawione zostały dane odnoszące się do wszystkich uczestników, z uwzględnieniem danych gromadzonych przez 48 tygodni na temat uczestników, którzy najwcześniej rozpoczęli leczenie oraz wyniki z 4-tygodniowej obserwacji pierwszego pacjenta w kohorcie 2, który otrzymał drugą dawkę eksperymentalnego produktu.
- Wstępne wyniki dotyczące skuteczności odnoszące się do wszystkich leczonych uczestników obejmowały:
 - lepsze wyniki w badaniu sprawności neuromięśniowej CHOP INTEND,
 - zwiększenie miar ciśnienia oddechowego, o czym świadczy wzrost maksymalnego ciśnienia wdechowego (ang. maximal inspiratory pressure, MIP), tj. miara siły mięśni oddechowych,
 - mniejsze potrzeby w zakresie wentylacji.

Wyniki biopsji tkanki mięśniowej od czasu ostatniej pośredniej aktualizacji danych w sierpniu 2018 r.:

- W dniu dzisiejszym przedstawione zostały wyniki biopsji tkanki mięśniowej przeprowadzone u (1) dodatkowego uczestnika podczas wizyty wyjściowej i w tygodniu 24.
- Dane pochodzące od trzech (3) uczestników zostały udostępnione w sierpniu 2018 r. w ramach pośredniej aktualizacji danych.
- Wyniki biopsji przeprowadzonej w 24 tygodniu u wszystkich leczonych uczestników pokazują:
 - 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.
 - Poziom białek miotubularnych mierzony w teście zwanym Western-Blot prawie równy lub wyższy od normalnego poziomu.
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.

Czym jest skala CHOP INTEND?

- Skala CHOP INTEND mierzy kluczowe etapy rozwoju funkcji motorycznych, które powinny być obecne u dzieci w pierwszym roku ich życia, w tym obracanie się, kontrolowanie głowy i siedzenie bez wsparcia (przez okres dłuższy niż 5 sekund).

Jakie znaczenie mają dane uzyskane z biopsji mięśni?

- 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 eksperymentalną terapię genową.
- Biopsje tkanki mięśniowej 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?

- Audentes zazwyczaj przedstawia aktualizacje podczas wiodących konferencji naukowych. Chociaż nie znamy dokładnej daty kolejnej takiej prezentacji, mamy w planach przekazywanie pacjentom i członkom społeczności naukowej aktualnych informacji na temat postępów czynionych w zakresie badania ASPIRO w oparciu o publikacje prasowe, rozmowy konferencyjne i fora naukowe.

Czy w dalszym ciągu trwa nabór uczestników do badania ASPIRO?

- Wszyscy uczestnicy aktualnie potrzebni do włączenia ich do badania ASPIRO zostali zidentyfikowani w INCEPTUS.

Gdzie można znaleźć ogólne informacje na temat badań klinicznych?

- USA: Prosimy odwiedzić stronę [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) i wpisać hasło „ASPIRO”
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europa: Prosimy odwiedzić Rejestr Badań Klinicznych UE na stronie www.clinicaltrialsregister.eu i wpisać hasło „ASPIRO”
 - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000876-27/DE>

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 prośbą 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):

Jakiegolwiek 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.

Faza 1/2:

Badanie kliniczne fazy 1/2 jest badaniem mającym na celu jednoczesną ocenę bezpieczeństwa, skuteczność stosowania i optymalną dawkę potencjalnie nowej metody leczenia zamiast dzielenia celów na wiele faz. Badania kliniczne fazy 1/2 są powszechne w przypadku rzadkich chorób ze względu na niewielki rozmiar populacji.

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/advevtguid.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.