

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). A comienzos de este año se publicaron los resultados preliminares del ensayo clínico de fase I/II ASPIRO y hoy, se han presentado datos provisionales adicionales y actualizaciones del programa a los profesionales sanitarios, en el 23.º Congreso Internacional de la Sociedad Mundial del Músculo, una conferencia médico-científica muy importante celebrada en la ciudad de Mendoza (Argentina).

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)
- Conocer 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?

- Ocho (8) participantes han sido incluidos en el ensayo clínico ASPIRO hasta la fecha
 - Siete (7) 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
 - Un (1) participante ha recibido el segundo nivel de dosis en la cohorte 2
 - Se ha aleatorizado a un (1) participante 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.
- Está previsto que la inclusión en la cohorte 2 de los tres (3) participantes restantes comience en las próximas semanas
 - Uno (1) de los tres (3) participantes restantes de la cohorte 2 será aleatorizado al grupo de control de tratamiento diferido del ensayo clínico

¿Cuáles son los primeros resultados provisionales del ensayo clínico?

Es importante tener en cuenta lo siguiente:

- No podremos extraer ninguna conclusión de los resultados del ensayo clínico hasta que todos los sujetos hayan recibido la dosis, se les haya evaluado durante todo el estudio y se hayan recopilado y analizado todos los datos
- Cuando haya finalizado el estudio y se hayan analizado los datos, se proporcionará a la comunidad información más completa sobre la seguridad y eficacia de esta terapia génica en investigación

Resultados de seguridad desde la última actualización de datos provisional en agosto de 2018:

Las evaluaciones de seguridad continuas son fundamentales para una determinación adecuada de los posibles problemas de seguridad y acontecimientos adversos.

- No se han producido acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento nuevos desde la actualización provisional presentada en mayo de 2018 en el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular (American Society of Gene and Cell Therapies, ASGCT), ni tampoco desde la actualización provisional de agosto de 2018

Resultados preliminares de la eficacia desde la última actualización de datos provisional en agosto de 2018:

- Hoy se han presentado los datos adicionales de todos los participantes, incluidos los datos de la semana 48 de los primeros participantes tratados y los resultados de la semana 4 del primer participante de la cohorte 2 que recibió el segundo nivel de dosis
- Los resultados preliminares de la eficacia de todos los participantes tratados son los siguientes:
 - Aumento en las puntuaciones de la función neuromuscular CHOP-INTEND
 - Incremento de las medidas de la presión respiratoria mostrado a través de ganancias en la presión inspiratoria máxima (PIM), una forma de cuantificar la fuerza de los músculos respiratorios
 - Disminución de los requisitos de ventilación

Resultados de las biopsias musculares desde la última actualización de datos provisional en agosto de 2018:

- Hoy se han presentado los datos sobre las biopsias musculares de un (1) participante adicional al inicio y en la semana 24
- Los datos de tres (3) participantes se presentaron en la actualización de datos provisional de agosto de 2018
- Los resultados de las biopsias realizadas a las 24 semanas a todos los participantes tratados muestran los siguiente:
 - Eficaz transducción de tejido, o transferencia de material genético, del producto de terapia génica en investigación.
 - Esta se cuantifica mediante el número de copias del vector (NCV) o el número promedio de genomas (ADN) del vector en el núcleo de cada célula muscular
 - Niveles de la proteína miotubularina casi normales o por encima de lo normal, según una prueba denominada Western Blot
 Mejoría histológica (estructura y composición del tejido muscular), según la evaluación del tamaño de las miofibras, la ubicación de los núcleos y la ubicación de los orgánulos intracelulares

Es importante comprender que las agencias reguladoras no han aprobado el producto de terapia génica en investigación de Audentes como seguro ni eficaz, y sigue en evaluación formal en ensayos clínicos. Este producto de terapia génica en investigación no está aprobado para su venta comercial y solamente se está utilizando en ensayos clínicos.

¿Qué es la escala CHOP-INTEND?

- La escala CHOP-INTEND sirve para medir los hitos del desarrollo motor más importantes que los niños típicamente alcanzarían en el primer año de vida, por ejemplo, la capacidad para darse la vuelta, el control de la cabeza y la capacidad para permanecer sentados sin ayuda (durante más de 5 segundos)

¿Qué significan los datos de biopsias musculares?

- En ASPIRO, se toma una biopsia muscular de un participante al inicio (antes de recibir el producto en investigación) y otra vez en las semanas 24 y 48 tras la administración
- La biopsia muscular nos ayuda a entender mejor si la patología subyacente (cambios en el tejido muscular) está mejorando en los participantes que han recibido la terapia génica en investigación
- Las biopsias musculares también proporcionan información sobre en qué medida llega el fármaco del estudio a las células musculares y produce miotubularina

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

- Por lo general, Audentes presenta las actualizaciones en las principales conferencias científicas. Si bien no tenemos una fecha exacta para la siguiente presentación, sí planeamos mantener informados a los pacientes y a la comunidad científica acerca del progreso del ensayo ASPIRO a través de comunicados de prensa, teleconferencias en línea y foros científicos, según corresponda.

¿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

¿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 una petición sincera a la comunidad de pacientes con XLMTM de que eviten pedirles 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 los padres de los niños participantes en el ensayo clínico tienen dudas, les recomendamos que se pongan en contacto directamente con el médico y el personal del ensayo clínico para resolverlas
- 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

Acontecimiento adverso (AA):

Cualquier incidencia perjudicial para la salud/experiencia indeseable asociadas al uso de un producto en investigación. Los participantes en los ensayos clínicos los comunican al médico del ensayo clínico. El médico y el personal determinarán si está relacionado con el uso del producto en investigación.

CHOP-INTEND:

Una herramienta de evaluación utilizada para medir la función neuromuscular, incluidas las destrezas motoras. CHOP-INTEND viene de "Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders" (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.

CIVD (comité independiente de vigilancia de datos):

Un comité independiente de vigilancia de datos (CIVD) es un grupo independiente de expertos que monitorizan datos de seguridad del paciente y eficacia del tratamiento mientras se realiza un ensayo clínico.

Incremento de la dosis o escalada de la dosis:

Un aumento progresivo de la cantidad de tratamiento administrado, para entender mejor el perfil de seguridad y eficacia

Histología:

El estudio de la estructura, composición y función de células, tejidos y órganos.

Histopatología:

El estudio de cambios en los tejidos causados por una enfermedad.

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.

Miofibra:

Parte de una célula muscular.

Miotubularina:

La proteína ausente, o presente en cantidades limitadas, en los músculos de personas con miopatía miotubular ligada al cromosoma X.

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.

Expresión de proteínas:

La forma en que se sintetizan, modifican y regulan las proteínas en el organismo.

Glosario de términos (continuación)

Acontecimiento adverso grave (AAG):

Un tipo de acontecimiento adverso que tiene por resultado la muerte, conlleva riesgo de muerte o es potencialmente mortal, requiere hospitalización, provoca una discapacidad/incapacidad significativa persistente, produce anomalías congénitas u otras afecciones que los médicos del ensayo clínico consideren riesgos significativos.

- Disponen de más información en: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/advevntguid.html>.

Protocolo del estudio:

Un documento que describe los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y aspectos relacionados con un ensayo clínico. Los protocolos del estudio deben cumplir estándares que sigan los principios de la Buena Práctica Clínica, y se usan para obtener la aprobación de comités de ética o consejos de revisión institucionales locales en cuanto a la ética.

Administración sistémica:

Una vía de administración de una sustancia en el sistema circulatorio, para que dicha sustancia tenga efecto en todo el organismo.

Transducción:

La transferencia de material genético de una célula a otra mediante un virus.

Número de copias del vector:

El número promedio de genomas (ADN) del vector en el núcleo de cada célula muscular.

Western Blot:

Una prueba que se realiza para identificar y cuantificar una proteína específica de una compleja mezcla de proteínas extraída de las células.