

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). Ya se han publicado con anterioridad este año resultados preliminares del ensayo ASPIRO, y hoy se han publicado otros datos provisionales y actualizaciones del programa en un comunicado de prensa.

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 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 AT132 es eficaz para la producción a largo plazo de miotubularina, la proteína ausente o defectuosa en la XLMTM
- Determinar la cantidad o dosis adecuada del producto de terapia génica en investigación AT132

¿Cuántos participantes han recibido dosis en el ensayo clínico hasta la fecha?

- Seis (6) participantes han recibido dosis de AT132
- Se ha aleatorizado a un (1) participante al grupo de control de tratamiento diferido del ensayo clínico, lo que significa que recibirá una dosis todavía por determinar de AT132 posteriormente en el ensayo clínico.
- Hasta la fecha, a todos los participantes que han recibido dosis se les ha administrado el primer nivel dosis evaluado en el ensayo clínico.
- Hoy se ha anunciado que se administrará el siguiente nivel de dosis al siguiente grupo de participantes

¿Qué significa la decisión de pasar a la siguiente dosis?

- Uno de los principales objetivos de ASPIRO es determinar la cantidad (o dosis) óptima (más segura y eficaz) de AT132
- El aumento escalonado de la dosis, de acuerdo con el protocolo planificado, es el siguiente paso para determinar la dosis óptima

¿Cómo hemos tomado la decisión de pasar a la siguiente dosis?

- Audentes consulta con un comité independiente de vigilancia de datos (CIVD) para determinar si es aconsejable o no continuar con el incremento de la dosis o escalada de la dosis, como está planificado en el protocolo del estudio. El protocolo es un documento que describe el estudio y cómo se llevará a cabo, y cada médico que participa en el estudio lo sigue

¿Qué es un CIVD?

- Un CIVD es un grupo de expertos independiente que monitoriza la seguridad del paciente, la eficacia del tratamiento y la realización del estudio mientras se lleva a cabo un ensayo clínico
- Los miembros del CIVD son seleccionados en función de su gran experiencia, comprensión de la metodología del ensayo clínico, dedicación al paciente y capacidad para hacer recomendaciones adecuadas, de forma racional y basadas en el consenso, en función de los datos y la opinión médica

- El CIVD es responsable principalmente de asegurar la seguridad e intereses de los participantes del estudio, al tiempo que evalúa las potenciales actividades clínicas y monitoriza la realización del estudio. Algunas de sus recomendaciones pueden estar relacionadas con:
 - Ampliar una cohorte de dosis
 - Iniciar una cohorte de dosis más alta
 - Temas de seguridad
 - Calidad y realización del estudio

¿Qué consideramos al decidir si pasar o no a la siguiente dosis?

- Hay muchos factores a considerar al determinar si aumentar o no la dosis escalonadamente:*
 - Datos de seguridad y eficacia de cohortes de dosis anteriores (en este caso, la primera cohorte de dosis)
 - Datos de estudios preclínicos
 - El potencial de beneficio o perjuicio adicional
- Es importante escalar la inclusión de personas y administración de dosis en cada nueva cohorte, para monitorizar si se producen acontecimientos adversos antes de tratar a más participantes

*Fuente:

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

¿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 mayo de 2018:

- No se han producido nuevos acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento

Resultados preliminares sobre la eficacia hasta la fecha:

- En mayo de 2018 se publicaron datos sobre evaluaciones de la semana 24 de los pacientes 1, 2 y 4 (control sin tratamiento) así como de evaluaciones anteriores de los pacientes 5, 6 y 7 del grupo de ampliación de la cohorte 1. Hoy se han publicado datos del paciente 3 en la semana 24, que han incluido:
 - Aumento en las puntuaciones de la función neuromuscular CHOP-INTEND
 - Disminución de los requisitos de ventilación
 - Aumento en las mediciones de la presión respiratoria

Resultados de biopsia muscular hasta la fecha:

- Las biopsias musculares realizadas a (3) participantes en el inicio y en la semana 24 muestran mejoría; específicamente muestran evidencia de:
 - 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 proteína miotubularina casi normales o por encima de lo normal en los tres pacientes, 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 o 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 significan los datos de biopsias musculares?

- A menudo se usa una biopsia muscular para diagnosticar XLMTM. La biopsia muestra la particular histopatología (cambios en tejidos observados bajo el microscopio) característica de la enfermedad
- 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 AT132. 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?

- La siguiente publicación planificada de datos adicionales tendrá lugar más adelante en el 2018, en el 23º congreso internacional de la World Muscle Society, del 2 al 6 de octubre de 2018

¿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 en www.clinicaltrialsregister.eu
 - Tenemos previsto que el ensayo clínico sea mencionado en breve

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 afectadas 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 caso médico/experiencia indeseable asociados 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.

Expresión de proteína:

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

Glosario de términos (continuación)

Acontecimientos adversos graves (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.