

31 gennaio 2019

Gentili membri della Comunità XLMTM,

A settembre 2017 è iniziata la sperimentazione clinica di fase 1/2 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). Da quel momento, abbiamo fornito alcuni risultati preliminari di questa sperimentazione clinica alla comunità. Oggi sono state condivise ulteriori informazioni in un comunicato stampa. Queste informazioni non rappresentano un aggiornamento clinico, bensì un aggiornamento sulle recenti discussioni con le agenzie regolatorie negli Stati Uniti e in Europa.

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 la sperimentazione clinica ASPIRO, comprendiamo che si avverta la necessità 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 emesso oggi (disponibile anche su www.audentestx.com alla voce investitori/comunicati stampa/2019).

Quali sono gli obiettivi della sperimentazione clinica ASPIRO di fase 1/2 sulla terapia genica sperimentale?

- Sapere di più sulla sicurezza del prodotto sperimentale per la terapia genica
- Comprendere se il prodotto per la terapia genica sperimentale è efficace per la produzione a lungo termine di miotubularina, la proteina mancante o difettosa nella XLMTM
- Determinare la quantità adeguata, o dosaggio ottimale, del prodotto per la terapia genica sperimentale

Quando è stato l'ultimo aggiornamento clinico sui risultati preliminari della sperimentazione clinica di fase 1/2 ASPIRO sulla terapia genica sperimentale?

- Gli ultimi dati di sicurezza ed efficacia ad interim sono stati presentati il 5 ottobre 2018 al 23° Congresso Annuale Internazionale della World Muscle Society (WMS)
- Vi invitiamo a fare riferimento alla comunicazione precedente rilasciata il 5 ottobre per avere informazioni sui risultati ad interim condivisi in occasione del Congresso della WMS

Qual è stato lo scopo dell'incontro tra Audentes e l'Ente statunitense preposto al controllo di alimenti e farmaci (Food and Drug Administration, FDA) a dicembre 2018?

- Ad agosto 2018, Audentes ha annunciato che la FDA ha assegnato la designazione di Terapia avanzata di medicina rigenerativa (Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT) al prodotto di terapia genica sperimentale per l'XLMTM. Un incontro per valutare il piano per lo sviluppo del prodotto sperimentale candidato viene in genere organizzato dopo aver ricevuto la designazione
- L'obiettivo dell'incontro iniziale con la FDA a dicembre 2018 era che Audentes presentasse tutti i dati esistenti relativi alla sperimentazione clinica ASPIRO, nonché altre informazioni come i dati di studi non clinici e relativi a chimica, produzione e controlli (chemistry, manufacturing and controls, CMC), al fine di adeguare le successive fasi dello sviluppo della terapia genica sperimentale per i pazienti con XLMTM

Qual è stato l'esito dell'incontro tra Audentes e la FDA statunitense?

- A seguito dell'incontro, Audentes sta procedendo con il suo programma per arruolare altri 3-5 pazienti alla Coorte 2 della sperimentazione clinica ASPIRO, come annunciato in un comunicato stampa del 7 gennaio 2019
- Uno degli obiettivi principali della sperimentazione clinica ASPIRO è determinare la quantità ottimale (più sicura ed efficace) (o dosaggio) del prodotto della terapia genica sperimentale
- La selezione del dosaggio ottimale del prodotto di terapia genica sperimentale dovrebbe essere effettuata nel secondo trimestre del 2019 e sarà basata sulla revisione di tutti i dati, inclusi i dati sulla sicurezza, l'efficacia e le biopsie disponibili in quel momento
- Dopo aver selezionato il dosaggio ottimale, Audentes intende fornire un pacchetto di dati aggiornato (proposta) alla FDA per continuare le discussioni sulle fasi successive verso il percorso di presentazione della BLA

È importante comprendere che le agenzie regolatorie 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.

Qual è lo stato delle discussioni normative in Europa?

- Audentes ha avviato discussioni con l'Agenzia europea per i medicinali (European Medicines Association, EMA) nel quarto trimestre del 2018 come parte della designazione Priority Medicines (PRIME) recentemente concessa, che è simile alla designazione RMAT negli Stati Uniti
- Audentes prevede di ricevere la consulenza scientifica dall'EMA nel primo trimestre del 2019 per tracciare un percorso verso la presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (Marketing Authorization Application, MAA) europea

Quali sono le fasi successive per la sperimentazione clinica di fase 1/2 ASPIRO sulla terapia genica sperimentale?

- La sperimentazione clinica ASPIRO è in corso, con centri attivati negli Stati Uniti, in Canada e in Europa
- Audentes sta procedendo con il suo programma di espandere la Coorte di dosaggio 2 con ulteriori 3-5 pazienti all'inizio del 2019, in modo da avere un numero di partecipanti simile alla Coorte 1

Quando avrà luogo la prossima presentazione dei risultati della sperimentazione clinica di fase 1/2 ASPIRO sulla terapia genica sperimentale?

- La prossima presentazione dei risultati della sperimentazione clinica ASPIRO è prevista in occasione del Meeting annuale dell'American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT), che si terrà dal 29 aprile al 2 maggio 2019
- L'ASGCT è un incontro di natura medico professionale a cui partecipano medici, scienziati e altri operatori sanitari

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 [Webwww.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) e inserire il termine "ASPIRO"

- o <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000876-27/DE>

Vorremmo chiedere la Vostra rinnovata collaborazione per capire l'importanza di evitare qualsiasi discussione (compresi i social media, i media, le comunicazioni online, telefoniche o di persona) riguardo alle eventuali condizioni di salute dei bambini mentre la sperimentazione clinica ASPIRO è in corso. Questo include gli amici, le famiglie e i gruppi di pazienti. Chiediamo di astenersi dal chiedere ai genitori dei bambini arruolati alla sperimentazione clinica ASPIRO informazioni sulle condizioni mediche dei loro figli. Questo è fondamentale per contribuire a mantenere l'integrità dei dati derivanti dalla sperimentazione.

La nostra speranza è di dimostrare la sicurezza e l'efficacia del prodotto di terapia genica sperimentale per soddisfare le richieste degli enti normativi, in modo tale da far sì che il maggior numero possibile di bambini affetti da XLMTM e le loro famiglie ne possano beneficiare 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.

- Se siete genitori o assistenti di un bambino arruolato nella sperimentazione clinica, dovete rivolgere tutte le eventuali domande al medico responsabile della sperimentazione clinica o al suo staff
- Per domande generali, è possibile rivolgersi al servizio Assistenza genitori (Parent advocacy) presso Audentes Therapeutics scrivendo a:
patientadvocacy@audentestx.com

Siamo impazienti di condividere ulteriori informazioni nel prossimo futuro.

Cordiali saluti,

Dott. Suyash Prasad, pediatra, Vicepresidente senior e Direttore sanitario

Glossario dei termini

Domanda di brevetto biologico (Biologics License Application, BLA):

Una richiesta che viene presentata alla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il permesso di introdurre un prodotto biologico in commercio. Questa domanda contiene informazioni dettagliate sul processo di produzione, sugli effetti scientifici e medici del prodotto biologico.

Chimica, produzione e controllo (Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC):

Una parte molto importante della Domanda di brevetto biologico (BLA). Questa sezione include dettagli su come viene creato il prodotto, le sue caratteristiche e una serie di test dettagliati che ne dimostrano la qualità, al fine di evidenziare uno standard sufficientemente elevato che soddisfi la FDA (Food and Drug Administration) statunitense.

Studio clinico:

Ricerca condotta su persone progettata per valutare un prodotto sperimentale.

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. Nella sperimentazione clinica ASPIRO, le coorti sono simili in quanto alla dose ricevuta.

Ad interim:

Primi dati preliminari e/o parziali, incompleti in questo contesto, rilevati nel corso della sperimentazione.

Domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (Marketing Authorization Application, MAA):

Una domanda che viene presentata all'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per il permesso di immettere un prodotto medicinale in commercio. Questa domanda contiene informazioni dettagliate sul processo di produzione, sugli effetti scientifici e medici del prodotto.

Sperimentazione non clinica:

La ricerca condotta prima che la sperimentazione clinica (test sugli esseri umani) possa iniziare.

Sperimentazione clinica di fase 1/2:

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.

Priority Medicines (PRIME):

Un programma lanciato dall'EMA progettato per aiutare e accelerare il processo normativo per i medicinali in fase di sperimentazione che possono offrire un importante vantaggio terapeutico rispetto ai trattamenti esistenti, o portare benefici ai pazienti senza opzioni di trattamento. La designazione PRIME prevede la nomina di un relatore, un dialogo tempestivo e la consulenza scientifica nelle tappe fondamentali dello sviluppo e il potenziale per qualificare i prodotti per una revisione accelerata nelle prime fasi nel processo di presentazione della domanda.

Terapia avanzata di medicina rigenerativa (Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT):

Un programma lanciato dalla FDA progettato per accelerare lo sviluppo e l'approvazione dei prodotti di medicina rigenerativa, compresi i prodotti di terapia genica. La designazione consente di lavorare in modo più stretto e assiduo con la FDA per supportare la potenziale accelerazione del processo di approvazione.