

Chers responsables des patients de la communauté XLMTM,

En septembre 2017, l'essai clinique de phase 1/2 ASPIRO a commencé à étudier un produit candidat de thérapie génique expérimentale chez des garçons atteints de myopathie myotubulaire liée au chromosome X (X-Linked Myotubular Myopathy, XLMTM). Depuis, nous avons communiqué certains résultats préliminaires issus de cet essai clinique à la communauté. Aujourd'hui, des informations supplémentaires ont été partagées avec les prestataires de soins de santé à l'occasion d'une conférence médicale et scientifique majeure, le 22^e Congrès annuel de l'American Society of Gene & Cell Therapy, qui s'est tenue à Washington, D.C. Un communiqué de presse a également diffusé aujourd'hui. Le communiqué de presse et les documents de la présentation sont disponibles dans la section « Investisseurs + médias » de notre site Web à l'adresse www.audentestx.com.

Nous vous envoyons cette lettre dans le cadre de notre engagement à communiquer régulièrement et ouvertement avec les responsables de patients de la communauté de patients atteints de XLMTM. En raison de l'intérêt important que suscitent les résultats préliminaires issus de l'étude ASPIRO, nous reconnaissons la nécessité de présenter avec transparence les informations qui deviennent publiquement disponibles. Par conséquent, nous avons voulu répondre à quelques questions que vous pourriez avoir et fournir le contexte du communiqué de presse et des documents diffusés aujourd'hui.

Les informations présentées aujourd'hui, 1^{er} mai 2019, sont basées sur les données recueillies jusqu'à la date du 8 avril 2019.

Quels sont les objectifs de l'essai clinique de thérapie génique expérimentale de phase 1/2 ASPIRO ?

- Obtenir des informations sur la sécurité d'emploi du produit candidat de thérapie génique expérimentale
- Déterminer si le produit candidat de thérapie génique expérimentale est efficace pour la production à long terme de myotubularine, la protéine manquante ou défectueuse chez les patients atteints de XLMTM
- Déterminer la quantité appropriée, ou dose optimale, du produit candidat de thérapie génique expérimentale

Combien de participants ont reçu ou ont été randomisés pour recevoir le traitement différé dans le bras témoin de l'essai clinique ASPIRO de phase 1/2 sur le produit de thérapie génique expérimentale ?

- Le produit candidat de thérapie génique expérimentale a été administré à neuf (9) participants
 - Six (6) participants ont reçu le premier niveau de dose dans la cohorte 1
 - Trois (3) participants ont reçu le second niveau de dose dans la cohorte 2
- Deux (2) participants ont été randomisés dans le bras témoin à traitement différé de l'essai clinique (deux dans chaque cohorte), ce qui signifie qu'ils recevront la dose optimale (qui doit encore être déterminée) du produit candidat de thérapie génique expérimentale plus tard durant l'essai clinique

Quels sont les premiers résultats intermédiaires de cet essai clinique ?

Veuillez consulter le communiqué de presse et les documents de la présentation pour obtenir les résultats de l'analyse intermédiaire que nous avons rapportés aujourd'hui.

Remarque importante :

- Nous ne pouvons pas tirer de conclusions définitives des résultats préliminaires de l'essai clinique tant que tous les sujets inclus n'auront pas reçu le traitement, qu'ils n'auront pas été évalués sur toute la durée de l'étude et que l'ensemble des données n'aura pas été recueilli et analysé
- Une fois que l'étude sera terminée et que les données auront été analysées, des informations plus complètes concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce produit candidat de thérapie génique expérimentale seront mises à la disposition de la communauté

Il est important de comprendre que les agences réglementaires n'ont pas approuvé le produit candidat de thérapie génique expérimentale d'Audentes comme étant sûr ou efficace, car il fait encore l'objet d'évaluations formelles dans le cadre d'essais cliniques.

La commercialisation du produit de thérapie génique expérimentale n'est pas autorisée ; ce produit est réservé aux essais cliniques.

Quelles sont les prochaines étapes de l'essai clinique de thérapie génique expérimentale de phase 1/2 ASPIRO ?

- L'essai clinique ASPIRO est en cours avec des centres activés aux États-Unis, au Canada et en Europe.
- Il est prévu que la sélection de la dose optimale dans l'essai clinique ASPIRO ait lieu au cours du deuxième trimestre 2019
- Il est prévu que d'autres interactions avec la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et l'Association européenne des médicaments (EMA) aient lieu au cours du troisième trimestre 2019
 - Audentes prévoit de présenter cette mise à jour la plus récente des données et de se rapprocher du dépôt de demande de licence pour le produit candidat de thérapie génique expérimentale aux États-Unis et en Europe

Quand aura lieu la prochaine publication de résultats issus de l'essai clinique ASPIRO ?

- Audentes effectue généralement des communiqués lors de conférences scientifiques majeures. Bien que nous n'ayons pas de date exacte pour la prochaine publication d'informations, nous prévoyons de tenir les patients et la communauté scientifique au courant de l'évolution d'ASPIRO de façon appropriée par le biais de publications dans la presse, de conférences téléphoniques et de forums scientifiques.

L'essai clinique ASPIRO inclut-il encore des participants ?

- Oui, l'essai clinique ASPIRO recrute actuellement des patients
- Chaque centre de l'essai clinique tient à jour une liste d'attente pour les patients qui souhaitent participer à des essais cliniques. Ces centres continuent à évaluer les patients potentiels figurant sur ces listes d'attente conformément aux critères du protocole et au cas où il serait nécessaire, à l'avenir, de recruter plus de patients dans des essais cliniques si les agences réglementaires l'exigent.
- Outre les critères d'inclusion et d'exclusion indiqués sur le site clinicaltrials.gov, chaque centre d'essai clinique peut avoir des considérations supplémentaires, telles que la capacité de leur centre. Le nombre total de patients dans l'essai clinique est également limité.

Où peut-on trouver des informations générales sur la conception de l'essai clinique ?

- États-Unis : Consultez le site ClinicalTrials.gov et saisissez le terme « ASPIRO ».
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europe : Consultez le registre européen des essais cliniques situé sur le site www.clinicaltrialsregister.eu et saisissez le terme « ASPIRO ».
 - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000876-27/DE>

Nous vous demandons de bien vouloir continuer à collaborer avec nous quant au fait de comprendre la nécessité d'éviter toute discussion (y compris sur les réseaux sociaux, dans les médias, en ligne, au téléphone ou en personne) sur la manière dont se portent les enfants participant à l'essai clinique ASPIRO pendant que cet essai est en cours. Cela inclut les amis, les familles et les groupes de patients. Veuillez éviter de demander de manière proactive aux parents des enfants inclus dans l'essai clinique ASPIRO des informations au sujet de l'état médical de leurs enfants. Cela est essentiel pour aider à maintenir l'intégralité des données issues de l'essai.

Nous espérons pouvoir démontrer la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce produit candidat de thérapie génique expérimentale afin de répondre aux exigences des agences réglementaires, de sorte qu'il puisse bénéficier à un maximum d'enfants et de familles touchés par la XLMTM, dans les délais les plus brefs. Nous menons dans ce but un essai clinique étroitement contrôlé et scientifiquement rigoureux et nous avons besoin de votre aide pour y parvenir.

Nous espérons que ces informations vous seront utiles et qu'elles répondront à certaines des questions que vous pourriez avoir.

- Si vous êtes un parent ou un soignant d'un enfant inclus dans l'essai clinique, vous devez adresser toutes vos questions au médecin de l'essai clinique ou à son personnel.
- Pour des questions d'ordre général, le service de soutien aux patients d'Audentes Therapeutics peut être contacté à l'adresse :
patientadvocacy@audentestx.com

Nous espérons pouvoir partager très prochainement des informations supplémentaires.

Nous vous prions d'agréer l'expression de nos sentiments distingués.

Suyash Prasad, docteur en médecine, pédiatre, premier vice-président et directeur général de la santé