

Chers membres de la communauté de la myopathie myotubulaire liée à l'X (XLMTM),

L'année dernière, l'essai clinique ASPIRO a commencé à étudier un produit de thérapie génique expérimentale chez des garçons atteints de myopathie myotubulaire liée à l'X (X-Linked Myotubular Myopathy, XLMTM). Les résultats préliminaires de l'essai de phase 1/2 ASPIRO ont été partagés tout au long de l'année. Aujourd'hui, certaines informations supplémentaires ont été partagées dans un communiqué de presse.

Nous vous envoyons cette lettre dans le cadre de notre engagement à communiquer régulièrement et ouvertement avec la communauté de patients atteints d'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. Nous souhaitons donc répondre aux questions que vous pourriez avoir et présenter le contexte du communiqué de presse d'aujourd'hui (accessible sur www.audentestx.com dans la rubrique investisseurs/communiqués de presse [investors/press releases]).

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 de thérapie génique expérimentale (AT132)
- Déterminer si le produit 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 ou la dose appropriée du produit de thérapie génique expérimentale

À combien de participants le produit a-t-il été administré dans l'essai clinique à ce jour ?

- Onze (11) participants ont été inclus dans l'essai ASPIRO à ce jour
 - Le produit 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 de contrôle à traitement différé de l'essai clinique, ce qui signifie qu'ils recevront la dose optimale (qui doit encore être déterminée) du produit de thérapie génique expérimentale plus tard durant l'essai clinique

Les données intermédiaires relatives à la sécurité d'emploi et à l'efficacité les plus récentes ont été présentées le 5 octobre 2018 lors du 23^e Congrès annuel international de la WMS (World Muscle Society [Société mondiale du muscle]). Veuillez vous référer à la précédente communication distribuée le 5 octobre pour obtenir des informations sur les résultats intermédiaires partagés lors du congrès de la WMS.

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

- Tous les participants actuellement nécessaires pour l'inclusion à l'étude ASPIRO ont été identifiés par INCEPTUS

Qu'est-ce que l'étude INCEPTUS ?

- Une étude d'évaluation clinique, prospective, non-interventionnelle
- Une série d'évaluations qui seront menées au cours de 2 jours tous les 3 mois, pendant 3 ans au maximum
- Les objectifs de l'étude INCEPTUS sont de caractériser :
 - Le cours de la maladie MTM
 - L'impact de la MTM sur la qualité de vie
- Ces évaluations sont importantes pour établir des données de référence adéquates pour la MTM

Si votre enfant est inclus ou en cours de recrutement dans l'étude INCEPTUS, participera-t-il également à l'étude ASPIRO ?

- L'essai INCEPTUS vise à obtenir des informations sur des évaluations qui n'ont pas été précédemment réalisées chez les patients atteints de MTM (par ex., échelle CHOP INTEND, pression inspiratoire maximale [PIM], pression expiratoire maximale [PEM], etc.)
- Audentes préfère que les patients recrutés dans l'étude ASPIRO soient d'abord inclus dans l'étude INCEPTUS pendant quelques périodes d'évaluations (au moins 2 mois, préférablement pendant plus longtemps) afin de fournir des données supplémentaires sur la période préalable à l'administration du produit de thérapie génique expérimentale. Il n'y a aucune garantie que la participation à l'étude INCEPTUS entraîne une inclusion dans l'étude ASPIRO
- Chaque étude dispose d'un protocole unique, ou d'un ensemble d'exigences pour la qualification à l'inclusion
- Ces exigences médicales sont en place pour garantir la sécurité des patients en fonction de ce que nous savons à propos du produit de thérapie génique expérimental et de la thérapie médiée par virus adéno-associé (adeno-associated virus, AAV)

Pourquoi participer à l'étude INCEPTUS s'il n'y a aucune garantie de participer à l'étude ASPIRO ?

- La MTM étant une maladie rare, il est important que la communauté médicale et des patients à plus grande échelle dispose d'un ensemble de données décrivant le cours de la maladie et ses implications sur la qualité de vie
- Les critères d'évaluation utilisés dans les essais cliniques n'ayant pas été utilisés dans le cadre de la MTM auparavant, il est nécessaire de recueillir des données sur leur utilisation dans le cadre de la MTM afin de s'assurer qu'ils sont appropriés pour être utilisés pour la MTM et significatifs pour la communauté de patients
- Les patients inclus dans l'étude INCEPTUS seront étroitement surveillés et évalués par des professionnels de santé spécifiquement formés sur la façon d'effectuer ces évaluations chez les patients atteints de MTM
- Ces données seront extrêmement utiles pour appuyer l'approbation potentielle d'un produit de thérapie génique expérimentale le plus rapidement possible

L'étude INCEPTUS est-elle ouverte au recrutement ?

- L'étude INCEPTUS est active mais elle n'est pas actuellement ouverte au recrutement. Toutefois, il est possible que cette situation change au cas où serait exigé d'obtenir des données supplémentaires auprès de patients supplémentaires. Chaque centre de l'essai clinique dispose d'une liste d'attente maintenue pour les personnes souhaitant être contactées si l'étude INCEPTUS était de nouveau ouverte au recrutement.

Quelles sont les prochaines étapes pour l'étude ASPIRO ?

- L'essai clinique ASPIRO est actuellement en cours avec des centres activés aux États-Unis et en Europe
- Audentes a prévu des interactions avec l'Agence réglementaire américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration, FDA) et l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) au début du quatrième trimestre de 2018 afin de discuter des plans de développement et de la voie d'enregistrement potentielle pour le produit de thérapie génique expérimentale

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

- La prochaine mise à jour devrait avoir lieu début 2019

Où peut-on trouver des renseignements généraux 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 pour aider la communauté de l'XLMTM à comprendre la nécessité d'éviter toute discussion (y compris sur les réseaux sociaux ainsi que d'autres communications en ligne ou non) sur la manière dont se portent les enfants participant à l'essai ASPIRO pendant que cet essai clinique est en cours. Cela inclut les amis, les familles et les groupes de patients. Veuillez éviter de demander de manière proactive aux parents d'enfants inclus dans l'essai ASPIRO des informations au sujet de l'état médical de leurs enfants pendant le déroulement de l'étude. 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 de thérapie génique de sorte qu'il puisse bénéficier aux enfants et aux familles touchés par l'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 vous rappelons que ce produit de thérapie génique expérimentale n'est pas approuvé par les agences réglementaires en tant que traitement efficace et sans danger, et qu'il continuera d'être évalué formellement dans le cadre de l'essai clinique. Nous espérons pouvoir partager prochainement et en temps opportun des informations supplémentaires.

Je vous prie d'agréer l'expression de mes sentiments distingués.

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

Glossaire des termes

CHOP INTEND :

Un outil d'évaluation utilisé pour mesurer le fonctionnement neuromusculaire, notamment la capacité motrice. CHOP INTEND signifie « **C**hildren's **H**ospital of **P**hiladelphia **I**Nfant **T**Est of **N**euromuscular **D**isorders » (Test pour les troubles neuromusculaires chez le nourrisson de l'hôpital pour enfants de Philadelphie).

Cohorte :

Un groupe de participants à un essai clinique qui présentent les mêmes caractéristiques et qui sont observés sur la même période de temps. Ils peuvent être similaires en termes d'âge, de dose administrée, de symptômes cliniques ou d'autres caractéristiques définies. Dans l'essai ASPIRO, les cohortes sont semblables en matière de dose reçue.

Intermédiaire/Préliminaire :

Précoce, incomplet dans le contexte de l'étude, au milieu de son déroulement.

MIP :

Pression inspiratoire maximale (Maximal Inspiratory Pressure) ou pression la plus importante qu'une personne peut générer en inhalant.

MEP :

Pression expiratoire maximale (Maximal Expiratory Pressure) ou pression la plus importante qu'une personne peut générer en expirant.

Phase 1/2 :

Un essai clinique de phase 1/2 est une étude qui évalue en même temps la sécurité d'emploi, l'efficacité et la dose optimale d'un nouveau traitement potentiel, au lieu de séparer les objectifs en plusieurs phases. Les essais cliniques de phase 1/2 sont fréquents pour les affections rares en raison de la faible taille de la population.